

GALENISCHE MASSNAHMEN
ZUR VERBESSERUNG DER BIOVERFÜGBARKEIT
VON GRISEOFULVIN

von
Margit Krieger
aus
Schönsee

1980 #299

GALENISCHE MASSNAMMEN
ZUR VERBESSERUNG DER BIOVERFÜGBARKEIT
VON SPISEÖLEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

GALENISCHE MASSNAHMEN ZUR VERBESSERUNG DER BIOVERFÜGBARKEIT VON GRISEOFULVIN

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades



vorgelegt

von

Margit Krieger

aus

Schönsee

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 12. Februar 1980

Vorsitzender der

Promotionskommission : Prof. Dr. H. Wegener

Erstberichterstatte r : Prof. Dr. E. Nürnberg

Zweitberichterstatte r : Prof. Dr. O. Dann

Vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1977 bis Dezember 1979 im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Eberhard Nürnberg, danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

Herrn Prof. Dr. J.M. Bafort am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie danke ich für seine Diskussionsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft möchte ich für die Bereitstellung eines Spektralfluorometers Typ MK 1, Firma Kontron, danken.

Ferner danke ich den Firmen Hoechst AG, Frankfurt am Main, E. Merck, Darmstadt, Henkel, Düsseldorf, BASF, Ludwigshafen und GAF, Frechen, für die Überlassung von Untersuchungsmaterial.

Der Firma Wilhelm Fette, Schwarzenbek, möchte ich für die Bereitstellung der instrumentierten Exzenterpresse Exakta 1, sowie für die Gelegenheit zu den Versuchen an einer Schnelllaufpresse in ihren Werkshallen bei Hamburg danken.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie, Dr. D. Schenk für die Aufzeichnung von DTA-Kurven und FrI. L. Schedl für die Ausführung photographischer Arbeiten.

Frau G. Schuster, Institut für Werkstoffwissenschaften, danke ich für die Anfertigung der REM-Aufnahmen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Meinen Eltern gewidmet

1.	Einleitung	1
2.	Die Eltern	2
3.	Die Kindheit	3
4.	Die Jugend	4
5.	Die Ausbildung	5
6.	Die Berufswahl	6
7.	Die Ehe	7
8.	Die Kinder	8
9.	Die Eltern	9
10.	Die Kindheit	10
11.	Die Jugend	11
12.	Die Ausbildung	12
13.	Die Berufswahl	13
14.	Die Ehe	14
15.	Die Kinder	15
16.	Die Eltern	16
17.	Die Kindheit	17
18.	Die Jugend	18
19.	Die Ausbildung	19
20.	Die Berufswahl	20
21.	Die Ehe	21
22.	Die Kinder	22
23.	Die Eltern	23
24.	Die Kindheit	24
25.	Die Jugend	25
26.	Die Ausbildung	26
27.	Die Berufswahl	27
28.	Die Ehe	28
29.	Die Kinder	29
30.	Die Eltern	30
31.	Die Kindheit	31
32.	Die Jugend	32
33.	Die Ausbildung	33
34.	Die Berufswahl	34
35.	Die Ehe	35
36.	Die Kinder	36
37.	Die Eltern	37
38.	Die Kindheit	38
39.	Die Jugend	39
40.	Die Ausbildung	40
41.	Die Berufswahl	41
42.	Die Ehe	42
43.	Die Kinder	43
44.	Die Eltern	44
45.	Die Kindheit	45
46.	Die Jugend	46
47.	Die Ausbildung	47
48.	Die Berufswahl	48
49.	Die Ehe	49
50.	Die Kinder	50
51.	Die Eltern	51
52.	Die Kindheit	52
53.	Die Jugend	53
54.	Die Ausbildung	54
55.	Die Berufswahl	55
56.	Die Ehe	56
57.	Die Kinder	57
58.	Die Eltern	58
59.	Die Kindheit	59
60.	Die Jugend	60
61.	Die Ausbildung	61
62.	Die Berufswahl	62
63.	Die Ehe	63
64.	Die Kinder	64
65.	Die Eltern	65
66.	Die Kindheit	66
67.	Die Jugend	67
68.	Die Ausbildung	68
69.	Die Berufswahl	69
70.	Die Ehe	70
71.	Die Kinder	71
72.	Die Eltern	72
73.	Die Kindheit	73
74.	Die Jugend	74
75.	Die Ausbildung	75
76.	Die Berufswahl	76
77.	Die Ehe	77
78.	Die Kinder	78
79.	Die Eltern	79
80.	Die Kindheit	80
81.	Die Jugend	81
82.	Die Ausbildung	82
83.	Die Berufswahl	83
84.	Die Ehe	84
85.	Die Kinder	85
86.	Die Eltern	86
87.	Die Kindheit	87
88.	Die Jugend	88
89.	Die Ausbildung	89
90.	Die Berufswahl	90
91.	Die Ehe	91
92.	Die Kinder	92
93.	Die Eltern	93
94.	Die Kindheit	94
95.	Die Jugend	95
96.	Die Ausbildung	96
97.	Die Berufswahl	97
98.	Die Ehe	98
99.	Die Kinder	99
100.	Die Eltern	100

GALENISCHE MASSNAHMEN
ZUR VERBESSERUNG DER BIOVERFÜGBARKEIT VON GRISEOFULVIN

1.	E i n l e i t u n g	1
1.1	Der Wirkstoff	1
1.2	Galenische Möglichkeiten der Wirkstoff- optimierung	4
1.3	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	5
2.	Sprühtrocknung	7
2.1	Geschichte	7
2.2	Vorzüge der Sprühtrocknung	8
2.3	Theoretische Grundlagen	9
2.3.1	Wärmeübertragung bei der Sprühtrocknung	10
2.3.2	Thermische Belastung und Temperaturverlauf	12
2.4	Entstehung von Hohlkugeln	14
3.	Sprühtrocknungsgeräte	16
3.1	Konvektionstrockner	16
3.1.1	Mini-Spray-HO	18
4.	Darstellung von Griseofulvin-Sprühprodukten	20
4.1	Problemstellung	20
4.2	Abhängigkeit der Produkteigenschaften von den Sprühbedingungen	20
4.2.1	Auswahl der Lösungsmittel	22
4.2.2	Auswahl der Hilfsstoffe	22
4.3	Zusammenfassung der Sprühparameter für die im folgenden beschriebenen Produkte	24
4.4	Sprühprodukte mit maximal 50 Prozent Wirkstoff	25
4.4.1	Dimere Produkte	25

4.4.2	Produkte, die neben Griseofulvin zwei Polymere enthalten	36
4.5	Sprühprodukte mit einem Wirkstoffgehalt über 50 Prozent	39
4.5.1	Untersuchungen über den Einfluß weiterer Hilfsstoffe auf die Eigenschaften hochdosierter Griseofulvin-Sprühprodukte	44
4.6	Sprühtrocknungsprodukte aus partiell wässrigem System	46
4.6.1	Physikalische Untersuchungen	47
5.	Veränderungen des Verteilungszustandes durch andere Verfahren	56
5.1	Reduzieren der Partikelgröße durch Mikronisierung	56
5.2	Darstellung von Schmelzeinbettungen	58
5.3	Darstellung von Wirkstoff-Hilfsstoff-Dispersionen durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer	59
6.	Zusammenfassung	64
7.	Biopharmazeutische Betrachtungen	65
7.1	Mechanismen der gastro-enteralen Resorption	66
7.2	In-vivo-Untersuchung eines röntgenamorphem Gri/MC K 11-Sprühproduktes	69
8.	Oberlegungen zur Applikationsform	77
8.1	Entwicklung einer Tablettenrezeptur	78
8.2	Verpressung voluminöser Massen auf einem Rotationsschnellläufer	84
8.3	Weitere Dosisreduzierung	88

9.	In-vivo-Untersuchung von Griseofulvin- Tabletten am Kaninchen	94
9.1	Versuchsaufbau	98
9.2	Versuchsergebnisse der ersten Bestimmung	100
9.3	Versuchsergebnisse der zweiten Bestimmung	109
10.	Anhang	117
10.1	Gleichgewichtsdialyse	117
10.2	Gehaltsbestimmung des Salicylsäure/ MC K 11/Pluriol PE 6800® -Sprühproduktes	117
10.3	Untersuchungen an Schüttgütern und Tabletten	118
10.4	Verwendete Geräte	120
10.5	Verwendete Materialien	122
11.	Zusammenfassung	123
	Literaturverzeichnis	125
	Lebenslauf	135

1. Einleitung

1.1 Der Wirkstoff

Man kann sagen, daß die Anwendung von Griseofulvin zur Behandlung von Dermatophyten-Infektionen eine Revolution hervorgerufen hat, als es 1959 von BLANK et al. (1) erstmals als systemisches Therapeutikum bei oberflächlichen Pilzinfektionen eingesetzt wurde.

Als Wirkstoff war Griseofulvin damals nicht mehr unbekannt. Es war 1939 von OXFORD und seinen Mitarbeitern (2) aus *Penicillium griseofulvum* isoliert worden und ursprünglich - zwar erfolgreich, doch wenig wirtschaftlich - zur Pilzbekämpfung bei Pflanzen eingesetzt worden (3). 1951/52 berichten GROVE et al. über die Strukturaufklärung (4), 1959 gelingt es, die Konfiguration der Wirkform zu beschreiben (5) und ein Jahr später klären verschiedene Gruppen unabhängig voneinander die Totalsynthese (6,7).

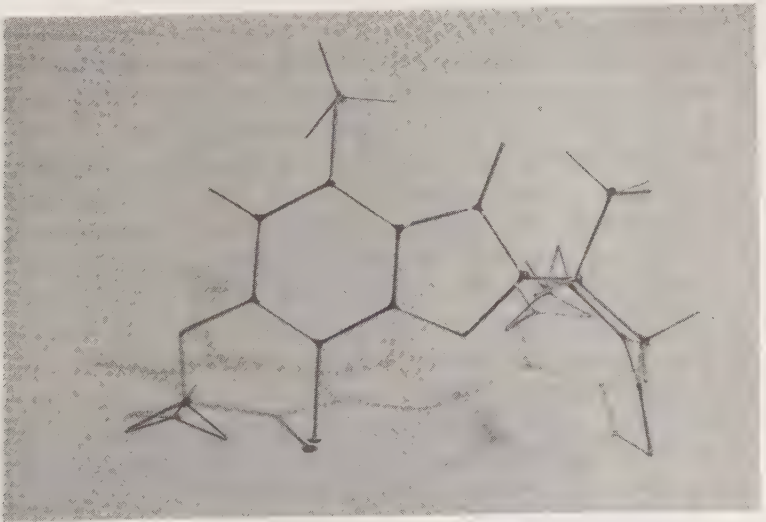


Abb. 1 7-Chlor-2',4,6-trimethoxy-6'-methyl-spiro-[benzofuran-2(3H),1'-[2]cyclohexen]-3,4'-dion (4)

Da sich alle Griseofulvin Totalsynthesen als unwirtschaftlich erwiesen haben, wird das Antibiotikum technisch durch Fermentation unter Verwendung besonderer Stämme von *Penicillium patulum* gewonnen (8).

Das Wirkungsspektrum von Griseofulvin umfaßt Dermatophyten wie *Trichophyton*-, *Microsporum*-, *Tinea*-Arten und *Epidermophyton floccosum*. Derartige Erkrankungen - insbesondere an Finger- und Fußnägeln - sind einer lokalen Therapie mit Salben, Lotionen oder Tinkturen nur schwer zugänglich. Die begleitende Behandlung mit solchen Arzneiformen ist allerdings empfehlenswert. Gegen andere pathogene Pilze wie z. B. *Candida*- und *Aspergillus*-Arten sowie gegen Bakterien ist Griseofulvin unwirksam (8).

Die Therapie in Form von Tabletten beginnt mit Tagesdosen von 0,5 bis 1 g auf zwei bis vier Einzelgaben verteilt, die bei schweren Erkrankungen häufig auf 2 g/die gesteigert werden müssen. Die Behandlungsdauer bei akuten Onychomykosen, d.h. Nagelbettterkrankungen an Füßen und Händen, beträgt häufig bis zu sechs Monaten (9).

Griseofulvin wird relativ schnell im Intestinum resorbiert. Die Blutspiegelmaxima erscheinen nach zwei bis vier Stunden, die Ausscheidung als 6-Demethylgriseofulvin erfolgt mit dem Urin (10). Die Serumwerte nach Applikation von 1 g Griseofulvin in Form von Tabletten mit einer durchschnittlichen Teilchengröße des Wirkstoffs von $2,6 \mu\text{m}$ liegen nach vier Stunden bei $1,57 \pm 0,2 \mu\text{g/ml}$ (11). Angaben über die prozentual resorbierbare Menge schwanken je nach Art der Zubereitung zwischen 33 Prozent bei einem Tablettenpräparat und 88 Prozent bei einer Lösung.

Aus dem Blut gelangt das Antimykotikum in das sich neu bildende Keratin von Haut und Nägeln; d.h. erst in der nach Applikation aufgebauten Hornschicht kann das Antimykotikum die gewünschte Wirkung entfalten. Dabei ist die im Keratin aufgenommene Menge Wirkstoff von der Höhe der Blutspiegel abhängig (12). Die maximalen Hemmwerte liegen meist in einem Bereich von 0,2 - 1,0 - 15 $\mu\text{g/ml}$ (11).

Griseofulvin wirkt nur auf im Wachstum befindliche Pilzhypen. Demnach muß die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis die Erreger durch Erneuerung von Haut, Haaren und Nägeln "herausgewachsen" sind. Die charakteristischen morphologischen Veränderungen, der "curling-effect", wurden auf eine Störung der Synthese und des Aufbaus der Zellwand, vor allem der Störung der Biosynthese von Chitin zurückgeführt (13). Nach weiteren Untersuchungen bildet Griseofulvin bei empfindlichen Dermatophyten mit den Guaninbausteinen der löslichen RNS stabile Komplexe und blockiert dadurch die Proteinsynthese (14,15).

Es ist nicht verwunderlich, wenn auf Grund der erforderlichen hohen Dosis und dem monatelangen Applikationszwang auch Nebenwirkungen beschrieben werden, die sich als neurologische Symptome und gastrointestinale Störungen dokumentieren. Dosisunabhängige Begleiterscheinungen wie allergische Hautreaktionen, Photosensibilisierung, Hämopathien und Leberschädigungen sind beobachtet worden (11). Am Rande erwähnt sei auch der Kostenfaktor einer solchen Mykosetherapie. Bei einer applizierten Menge von 500 mg/die und sechsmonatiger Behandlungsdauer betragen allein die Medikamentenkosten schon über 5 000 DM.

Bei Griseofulvin handelt es sich um einen zwar selektiven doch hochaktiven Wirkstoff zur Mykosebehandlung, der durch seine äußerst geringe Löslichkeit (0,001 % bei pH 7) (9) zum Problemstoff wird. Angesichts dieser Fakten schien es sinnvoll, sich um eine Dosisreduzierung - verbunden mit einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit - zu bemühen. Möglichkeiten hierzu bietet die Pharmazeutische Technologie, die SPEISER (16) als "technische Überführung von Wirkstoffen in anwendungsfähige Darreichungsformen" bezeichnet.

Wenn man der Forderung nach maximaler Wirkung bei möglichst geringen Nebenwirkungen nachkommen will, so sollte eine niedrige Wirkstoffdosis unter Optimierung der biologischen Verfügbarkeit - d.h. Erhöhung der Resorptionsquote - angestrebt werden. Dadurch würde als Nebeneffekt eine Kostenersparnis bei Einsatz teurer Arzneistoffe resultieren.

1.2 Galenische Möglichkeiten der Wirkstoffoptimierung

Welche Techniken der Wirkstoffoptimierung bieten sich von galenischer Seite an?

Griseofulvin war neben Spironolacton die erste Substanz, bei der durch Mikronisierung höhere Blutspiegelwerte erreicht werden konnten. Nach einer Verringerung der Partikelgröße von 10 μm auf 2,7 μm (17), entsprechend einer Vergrößerung der Oberfläche von 0,4 auf 1,5 m^2/g , verdoppelt sich die frei im Blut verfügbare Menge an Wirkstoff (18, 19, 20, 21, 22).

Höhere Resorptionsquoten ergaben sich bei

- begleitender Zufuhr von Fett (23, 24),
- der Darstellung "fester Lösungen" von Griseofulvin in Polyäthylenglykol verschiedenen Molekulargewichts durch gemeinsames Schmelzen (25, 26, 27, 28),
- Eindampfen einer gemeinsamen Lösung von Griseofulvin und quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (PVPP) (29),
- Einarbeiten von Griseofulvin in ein Copräzipitat aus Cholsäure und Polyvinylpyrrolidon (PVP) nach der Lösungsmethode (30),
- Aufziehen von Griseofulvin auf hochdisperse Kieselsäure (31).

Ferner wird berichtet, daß ein Umhüllen mit Hydroxypropylcellulose eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit (32), gemeinsames Mahlen mit mikrokristalliner Cellulose verdoppelte in-vivo Verfügbarkeit gegenüber mikronisiertem Griseofulvin zeigen (33).

Daneben wurde versucht, ein topisch anwendbares Präparat darzustellen, das als Grundlage mit Carrierfunktion ein N-Alkyl-2-pyrrolidon enthält, um die durch orale Verabreichung möglichen Nebenwirkungen zu umgehen (34). Diese Applikationsart konnte sich mangels Effektivität indessen nicht durchsetzen.

Außer durch die skizzierten Verfahren zur Begünstigung pharmakokinetischer Parameter sollte auch durch Überführung des grundsätzlich in kristalliner Form vorliegenden Griseofulvins in den amorphen Zustand eine Dosis senkung bei gleichbleibender Bioverfügbarkeit erreicht werden.

Die Gewinnung amorpher Produkte läßt sich technisch realisieren durch

- das besonders schnelle Trocknen reiner Arzneistofflösungen,
- das Trocknen mit Hilfsstoffzusätzen, die die Kristallisation stören (35),
- das Inkorporieren eines Arzneistoffes in einen mehr oder weniger porösen indifferenten Hilfsstoff wie z.B. PVPP,
- das rasche Abkühlen von Schmelzen,
- das Lyophilisieren.

Dabei sind die beiden erstgenannten Methoden optimal durch die Sprühtrocknung zu handhaben. Diese Technik kann als überlegene Alternative zur Mikronisierung angesehen werden, da sie mehrere physikalisch wünschenswerte Parameter der resultierenden Produkte verbessert:

- Mikrofeine Partikel
- Unbehinderter Produktfluß durch die Form von Hohlkugeln
- Verbesserte Lösungseigenschaften des Feststoffs
- Sichere und gute Reproduzierbarkeit.

1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel dieser Arbeit war, aus der Vielzahl galenischer Möglichkeiten die geeignete Technik - unter Einsatz von spezifischen Hilfsstoffen - zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Griseofulvin aufzufinden. Im Vordergrund der Überlegungen stand die Absicht, durch Versprühen von reinem Wirkstoff bzw. Wirkstoff-Hilfsstoff-Lösungen aus vor-

wiegend organischen Lösungsmittelgemischen, Griseofulvin in einer stabilen und biopharmazeutisch günstigen Form darzustellen.

Letztlich sollte eine Formulierung gefunden werden, die bei Einsatz des chemisch unveränderten Wirkstoffes in einer wesentlich reduzierten Dosis analoge oder bessere biologische Äquivalente, also gleiche oder höhere Resorptionsquoten - gemessen am Blutspiegel - erreicht.

2. Sprühtrocknung

2.1 Geschichte

1872 wird die Zerstäubungstrocknung erstmals in der Patentliteratur erwähnt als ein Verfahren zur Zerstäubung und Trocknung flüssiger, viskoser und fester Substanzen. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der Entfernung von Wasser (36). Knapp dreißig Jahre später wird von STAUF ein Sprühverfahren zur Trocknung von Blut und Milch beschrieben (37) und zehn Jahre danach berichtet KRAUSE (38) über die Rotationszerstäubung vor allem von Nahrungsmitteln.

Einen beachtlichen Aufschwung nahm diese Technik im Zweiten Weltkrieg in den USA, wo mit feststehenden Düsen Sprühprodukte von Milch, Kaffee, Eiern, Früchten, Gemüse, Gelatine, Kokosflocken und Kartoffeln hergestellt wurden. Nach dem Zweiten Weltkrieg erlebt sie in Europa in der Waschmittel-, Kunststoff-, Nahrungsmittel- und chemischen Industrie eine bemerkenswerte Verbreitung. Inzwischen ist auch die Palette der Anwendungsmöglichkeiten in der pharmazeutischen Industrie beträchtlich. So gelang

- die Gewinnung stabiler Vitaminprodukte (39),
- die Überführung von Magnesiumtrisilikat in ein wasserfreies Pulver, da so in fein zerteilter aktiver Form zu Antacida-Tabletten verpreßbar ist,
- das Versprühen von Titandioxid, Eisenoxiden, Calciumcarbonat, Stearaten, Pigmentfarben, Aluminiumacetat (40,41).

Dazu kommen weitere Vitamine - C, A, B₂, B₁₂, E - (42,43,44),

- Organpräparate (Pepsin, Ochsen-galle) (45),
- Antibiotika (Penicillinsalze) (44),
- menschliches Blutplasma und Serum für Injektionszwecke (46).

2.2 Vorzüge der Sprühtrocknung

Gründe, die für den gehäuftten pharmazeutischen Einsatz der Sprühtechnik sprechen, liegen in der Verbesserung der Lösungseigenschaften zahlreicher Pharmaka (47), in der Stabilisierung chemisch labiler Substanzen (39), einem geringen Keimgehalt und nicht zuletzt im Vorteil sprühgetrockneter Hilfsstoffe (z.B. "spray-dried lactose") bei der Verarbeitung zu Direktkomprimaten (48,49). Die Wirtschaftlichkeit der Direktverpressung steht außer Zweifel. So können Sprühprodukte günstigerweise ohne vorherige Granulation weiterverarbeitet werden. Es entfallen eine Reihe von Schritten wie:

- Zerkleinerung des Ausgangsmaterials z.B. durch Mahlen, was bei metastabilen Produkten eventuell zur Veränderung und Aufhebung der gewünschten Struktur führen könnte,
- Granulieren,
dazu zählen:
 - Anfeuchten mit Granulationsflüssigkeiten, was vor allem bei feuchtigkeitsempfindlichen Stoffen prohibitiv ist,
 - Sieben des feuchten Gutes,
 - Trocknen,
 - Sieben des trockenen Gutes.

Daneben gelingt es, durch Sprühen von Wirk- und Hilfsstoffen die Partikelgrößen anzugleichen, eine gute Fließfähigkeit zu erreichen und als Folge dessen eine vorteilhafte Gewichtseinheitlichkeit der Komprimat (uniformity of weight) zu erzielen. Ferner kann der Zusatz von Gleit- bzw. Schmiermittel reduziert werden, was nicht selten in besseren Zerfallszeiten zum Ausdruck kommt (50).

Ebenso spielen auch die Einsparung von Zeit, Aufbereitungsschritten und Laborkosten eine nicht unwesentliche Rolle.

Die Sprühtrocknung kann als Ein-Schritt-Operation von der Lösung des Pharmakons bis zum trockenen, verarbeitungsfähigen Material angesehen werden. Es entfallen Schritte wie:

- Ausfällen,
- Kristallisieren,
- Zentrifugieren,
- Filtrieren,
- Trocknen,
- Mahlen,
- Klassieren.

Die Produktions- und Laborkosten sind bei geringem Personalaufwand günstig. Auch die Reproduzierbarkeit bzw. Fabrikationssicherheit entspricht den Anforderungen der "GOOD MANUFACTURING PRACTICE" (GMP) in nahezu idealer Weise.

2.3 Theoretische Grundlagen

Generell werden bei Trocknungsvorgängen vier Verfahren unterschieden, die je nach Art des Feuchtgutes einzeln oder in Kombination angewendet werden können.

- So handelt es sich bei pflanzlichen Zubereitungen vorwiegend um mechanische Entfernung der flüssigen Phase durch Filtrieren oder Auspressen.
- Die chemische Wasserentfernung durch Trocknen über Na_2SO_4 , MgSO_4 u.a. erfolgt meist unter Hydratbildung.
- Bei der thermischen Trocknung wird das Lösungs- bzw. Dispersionsmittel durch Verdunsten oder Verdampfen unter Normal- oder Unterdruck entfernt. Das kann in einfachster Weise in Abdampfschalen, im Rotationsverdampfer oder eleganterweise durch die Sprühtrocknung erfolgen. Hierbei muß nach der Überführung des Wassers in die Dampfform ein Ableiten ermöglicht werden (51).
- Bei der Lyophilisation oder Gefriertrocknung wird dem unterhalb der Erstarrungstemperatur eingefrorenen Produkt das Lösungsmittel in Dampfform unter Vakuum entzogen. Sie stellt eine zwar schonende, doch aufwendige Art des Trocknungsvorganges dar.

2.3.1 Wärmeübertragung bei der Sprühtrocknung

Zur Überführung des im Trocknungsgut enthaltenen Lösungsmittels in die Dampfform müssen erhebliche Wärmemengen zugeführt werden. Dabei sind folgende Übertragungsmöglichkeiten denkbar:

1. Wärmeübertragung durch Strahlung
2. Wärmeübertragung durch Leitung
3. Wärmeübertragung durch Konvektion

Den entscheidenden Einfluß auf den Trocknungsverlauf bei der Sprühtrocknung hat die Wärmeübertragung durch Konvektion. Als Trocknungsmedium fungiert der heiße Gasstrom - in den meisten Fällen Heißluft - dessen Moleküle erhöhte Schwingungs- und Translationsenergie haben und einen Teil dieser Energie als Wärme auf das Gut übertragen. Luft, die an einer kälteren Oberfläche vorbeistreicht, erfährt entlang des Weges ein Temperatur- und Geschwindigkeitsgefälle. Folglich geht an den verschiedenen Teilflächen auch ein unterschiedlicher Wärmestrom über.

Für den Wärmestrom Φ , den ein Fluid von der Temperatur ϑ_L an eine Oberfläche A von der Temperatur ϑ_0 abgibt, gilt (52):

$$\Phi = \alpha \cdot A (\vartheta_L - \vartheta_0) \quad (\text{Gl. 1})$$

wobei

- Φ = Wärmestrom [W]
- A = Oberfläche [m²]
- ϑ_L = Temperatur der Trocknungsluft [K]
- ϑ_0 = Temperatur des Trocknungsgutes [K]
- α = Wärmeübergangskoeffizient [W/m² K]

$$\alpha = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot \sqrt{\lambda \cdot c \cdot \gamma} \cdot \sqrt{\frac{\omega}{l}} \quad (51) \quad (G1. 2)$$

$$\alpha = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot \lambda \sqrt{\frac{\omega}{a \cdot l}}$$

λ = Wärmeleitzahl

c = Spezifische Wärme

γ = Spezifisches Gewicht

ω = Strömungsgeschwindigkeit des Wärmeträgers

l = Länge der Berührungszone

a = Temperaturleitfähigkeit = $\frac{\lambda}{c \cdot \gamma}$

Mit dem Wärmeübergang ist bei der Sprühtrocknung auch ein Stoffübergang gekoppelt, nämlich das Hineinwandern des aus der Gutsoberfläche entweichenden Dampfes in den Luftstrom des Trocknungsmediums.

Da Differentialgleichungen des konvektiven Stofftransportes nicht zu lösen sind, werden durch Anwendung der Ähnlichkeitstheorie dimensionslose Kennzahlen und daraus Kriteriengleichungen gebildet. Als Kenngröße des Wärmeüberganges an kugelförmigen Teilchen kann die sog. Nusselt-Zahl herangezogen werden. Sie gibt das Verhältnis des an eine Fläche tatsächlich übergehenden Wärmestroms zu dem Wärmestrom wieder, der - unter analogen Bedingungen - durch reine Leitung wandern würde (52).

$$Nu = \frac{\alpha \cdot dp}{\lambda} \quad (G1. 3)$$

Nu = Nusselt-Zahl

α = Wärmeübergangskoeffizient

dp = Tropfendurchmesser

λ = Wärmeleitfähigkeit des Fluids bei der zu nennenden Bezugstemperatur

RANZ und MARSHALL (53) fanden, daß bei einem sehr fein zerstäubten Strahl eine Nu-Zahl von etwa 2 resultiert.

Aus $Nu \approx 2$ ergibt sich:

$$\alpha \approx 2 \cdot \frac{\lambda}{dp} \quad (Gl. 4)$$

Mit einer Wärmeleitzahl der Luft von $\lambda = 0,03 \text{ W/m K}$ errechnen sich z.B. für Kugeldurchmesser, wie sie bei der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Sprühtrocknungsapparatur resultierten, folgende α -Werte (54).

$dp \text{ } [\mu\text{m}]$	$\alpha \text{ } [\text{W/m}^2 \text{ K}]$
1	60 000
10	6 000

Es zeigt sich also, daß kleine Tröpfchen einen hohen Wärmeübergang zwischen Trocknungsmedium und Gut gewährleisten, der in Trocknungszeiten von unter 1 Sekunde (0,3 - 1 sec) zum Ausdruck kommt.

2.3.2 Thermische Belastung und Temperaturverlauf

Häufig taucht die Frage nach eventueller Schädigung thermolabiler Stoffe durch die hohe Temperatur des Trocknungsgases (423 - 473 K) auf. Dies gilt insbesondere für oxidationsempfindliche Pharmaka in Anwesenheit von Luftsauerstoff.

Im Gleichstromtrockner trifft die trockenheiße Luft auf den feinen Sprühnebel des Naßgutes. Infolge des großen Temperaturunterschiedes zwischen Luft und Tropfenoberfläche geht von der Luft ein kräftiger Wärmestrom auf das Gut über, dessen Oberflächentemperatur dabei zunimmt. Gleichzeitig steigt der Dampfpartialdruck an der Gutoberfläche und es resultiert

ein hoher Partialdruckunterschied zwischen Gutsoberfläche und Luftstrom, der hohe Trocknungsgeschwindigkeiten bewirkt, solange die Feuchte an der Tropfenoberfläche verdampft. Durch die rasche Flüssigkeitsabgabe belädt sich aber der Luftstrom mit Dampf und kühlt sich infolge starker Wärmeabgabe schnell ab (55).

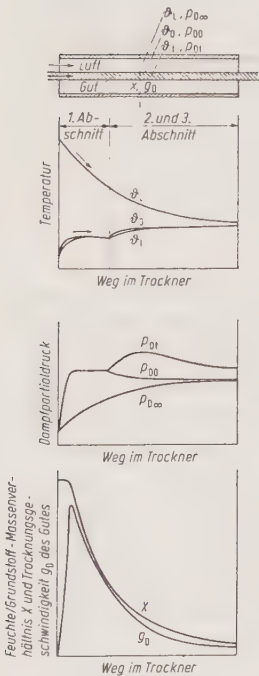


Abb. 2

Gleichstromtrocknung. Verlauf der wichtigsten Zustandsgrößen der Luft und des Gutes (schematisch).

ϑ_L Lufttemperatur, ϑ_0 Temperatur des Gutes an der Oberfläche, ϑ_t Temperatur des Gutes im Innern.

$p_{D\infty}$ Dampfpartialdruck im Luftstrom, p_{D0} Dampfpartialdruck an der Guts-oberfläche, p_{Dt} Dampfpartialdruck im Gutsinneren.

X Feuchte/Grundstoff-Massenverhältnis im Gut, g_0 Trocknungsgeschwindigkeit.

In dem Maße, in dem Temperatur- und Druckunterschiede abnehmen, sinkt die Trocknungsgeschwindigkeit.

Im letzten Abschnitt gleichen sich Dampfdruck und Temperatur

weitgehend an, die Sprühteilchen haben infolge Konzentrationserhöhung an der Oberfläche eine Schale bzw. Membran gebildet, die den Dampfdurchgang erschwert. Am Ende eines entsprechend langen Trocknungsweges können schließlich Gut und Luft die gleiche Temperatur ϑ_K annehmen, die als Kühlgrenztemperatur bezeichnet wird (56).

Die maximale Erwärmung des zu trocknenden Gutes erreicht in keinem Falle einen Wert, der über der Temperatur der feuchten Abluft liegt; erfahrungsgemäß ist die Gutstemperatur sogar um ca. 293 K geringer. Bei den im folgenden beschriebenen Versuchen betrug die Eingangstemperatur für Ansätze in Chloroform/Methanol 403 K, die Ablufttemperatur lag bei 353 - 363 K.

2.4 Entstehung von Hohlkugeln

Beim Versprühen entstehen Tröpfchen, deren gesamtes Volumen von einer Feststofflösung erfüllt ist. Durch die hohe Temperatur des Trockenmediums verdampft Lösungsmittel in der ersten Phase von der Tropfenoberfläche und neues Lösungsmittel diffundiert nach außen. Es kommt zu einer Konzentrationserhöhung, bis die Löslichkeit des Feststoffes überschritten ist und er zur festen Schale aufgetrocknet. Hemmt nun diese Schale den Dampfdurchgang, steigen Dampfdruck und Temperatur im Inneren bei hoher Lufttemperatur stark an und es entsteht ein Oberdruck. Elastische Häute geben dem Druck nach und blähen sich auf, starre Häute können reißen und implodieren (57).

Die Größe der resultierenden Hohlkugeln ist maßgeblich von der Tröpfchengröße des Sprühnebels abhängig. Darüber hinaus spielen unter anderem Konzentration und Viskosität der Ausgangslösung, sowie Düsenparameter ebenfalls eine Rolle. Während in früheren Publikationen beim Versprühen analoger Präparate in der Regel Hohlkugeln mit einem maximalen Durchmesser von 50 - 250 μm erhalten wurden, resultierten bei den hier beschriebenen Griseofulvin-Versuchen immer Partikel von

$d_{\max} \approx 10 \mu\text{m}$. Diese geringe Teilchengröße konnte bei größeren Apparaturen nur durch starke Verdünnung der Sprühflüssigkeit $\approx 5,5 \text{ m Pa s}$ erzielt werden (60). Auffällig war die Beobachtung, daß trotz der - durch die Feinheit des Sprühnebels bedingten - geringen Partikelgrößen auch geplatzte Hohlkugeln anfielen.

3. Sprühtrocknungsgeräte

3.1 Konvektionstrockner

Die Konvektionssprühtrockner sind in der neueren Literatur exakt und ausführlich beschrieben (58,59,60,61). Sie arbeiten im Fließbetrieb, wobei der Luftstrom dem zerstäubten Gut im Gleich- oder Gegenstrom zugeführt werden kann. Die Temperatur des Trocknungsmediums liegt bei pharmazeutischen Substanzen häufig bei 473 K, kann aber bei technischen Produkten bis zu 1073 K betragen. In Sonderfällen, z.B. bei der Sprüh-Gefriertrocknung friert der Luftstrom die Teilchen ein und bereitet sie so für eine Sublimation vor.

Von den fünf Bauelementen einer Sprühtrocknungsanlage

Trocknungsturm

Zyklone

Zerstäuber

Heißluftzufuhr

Feuchtluftabfuhr

ist die Zerstäubereinrichtung das Kernstück. Von ihr sind die Geschwindigkeit der Trocknung, die Qualität und Ausbeute des Endprodukts weitgehend abhängig.

Als Zerstäubergrundtypen sind zu nennen:

- Die Einstoff-Düse $\approx$ Drall-Druckdüse, die die Druckenergie der zuströmenden Flüssigkeit zum Versprühen benutzt und Teilchen von 8 - 800 μm liefert (59). Die zur großtechnischen Herstellung verwendeten Typen erfordern Drucke von 60 bar und darüber.
- Die Zweistoff-Düse $\approx$ pneumatischer Zerstäuber, die mit kinetischer Energie der Luft arbeitet und Teilchengrößen von 3 - 250 μm erreicht (59). Die im Labormaßstab hergestellten Griseofulvin-Produkte wurden mit Drucken von maximal 1,5 bar versprüht.
- Die rotierenden Zerstäuberscheiben liefern Teilchengrößen von 25 - 950 μm und werden vorwiegend für die

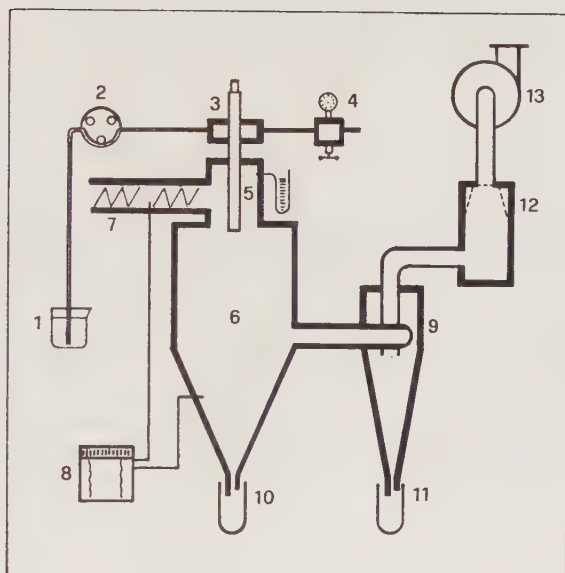


Abb. 3

- 1 = Behälter für das zu trocknende Produkt
- 2 = Produktzuführungspumpe
- 3 = Zweistoff-Zerstäuberdüse
- 4 = Druckluftregelung
- 5 = Trockenluftverteilung
- 6 = Trockenkammer aus Borosilikatglas
- 7 = Ansaugstutzen der Trockenluft mit Heizung
- 8 = Thermograph-Zweipunkt-Schreiber mit Sonden
- 9 = Zyklon-Abscheider aus Borosilikatglas
- 10 = Auffanggefäß für das nicht getrocknete Produkt
- 11 = Auffanggefäß für das getrocknete Produkt
- 12 = Filter (falls notwendig)
- 13 = Absaugvorrichtung (Gebläse)

Verarbeitung hochviskoser Produkte eingesetzt. Sie erfordern im allgemeinen größere Turmdurchmesser, so daß bisher kleinere Laborapparaturen für dieses Zerstäubersystem noch nicht anzutreffen sind.

3.1.1 Mini-Spray H0

Die im folgenden beschriebenen Produkte wurden auf einer für den Forschungsbetrieb geeigneten Laboranlage - Mini Spray H0 - dargestellt.

Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, finden sich - trotz kleiner Dimensionen (55 x 40 x 110 cm) - alle Hauptbestandteile eines Konvektionstrockners. Im Gegensatz zu Großanlagen kann das Trocknungsmedium jedoch nur auf maximal 473 K erhitzt werden; das Druckoptimum der serienmäßig gelieferten Zweistoffdüse liegt bei 3 bar.

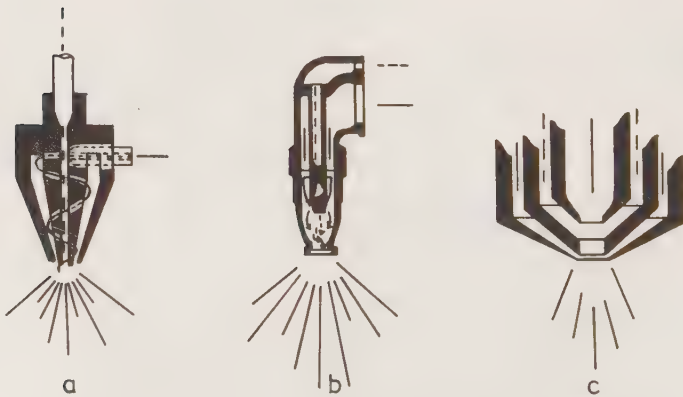


Abb. 4 a) Außenzerstäuberdüse
 b) Innenzerstäuberdüse
 c) "KIRSCHBAUM"-Düse

(n. E. TURCK, Chemie-Ing.-Techn., 25, 10 (1953))

Dieses Düsensystem zerstäubt - bei Ansatzgrößen ab 1 g Feststoff - das Naßgut unter Mitwirkung eines gasförmigen Mediums. Im vorliegenden Falle wurde eine Außenzerstäuberdüse mit einem Innendurchmesser von 300 μm verwendet. Die Zerteilungswirkung ist bei diesem Typ darauf zurückzuführen, daß der Flüssigkeitsfaden der Beschleunigung, die er durch die mit einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 m/sec ausströmenden Luft erfährt, nicht standhalten kann und demzufolge in feine Tröpfchen zerfällt, die mit der Zerstäubungsluft vermischt, ein feines Nebelaerosol bilden. Solche Düsen arbeiten meist mit Überdrücken des Zerstäubergases von 1 - 2 bar bei Laboranlagen, mit maximal 7 bar bei großen Industrieanlagen.

Das Teilchengrößenspektrum der hergestellten Griseofulvin-Produkte reichte von 2 bis maximal 10 μm . Es lag also weit unter dem größerer Anlagen, die mittlere Durchmesser von 200 μm erzielen.

4. Darstellung von Griseofulvin-Sprühprodukten

4.1 Problemstellung

Wie einleitend erwähnt, fehlte es bisher nicht an Versuchen, Griseofulvin durch Einsatz der verschiedensten technologischen Verfahren in eine Form besserer Bioverfügbarkeit zu zwingen. Die Resultate der genannten Autoren waren im Teilaspekt beachtlich, doch fehlte in den meisten Fällen die Weiterverarbeitung des optimierten Produkts zur endgültigen, biopharmazeutisch intakten und insbesondere auch problemlos applikationsfähigen Darreichungsform.

Bei der Darstellung nachstehender Sprühprodukte lag die Überlegung zugrunde - aufbauend auf Berichten von JUNGINGER (62,63,64), SANDOZ (65), bzw. Mitteilungen unseres Arbeitskreises (66) - jenes Konzentrationsverhältnis Wirkstoff-Hilfsstoff zu ermitteln, das einen extrem feinen Verteilungszustand des Wirkstoffes bei einwandfreier Stabilität, eine rasche Liberation und eine optimale Resorption gewährleistet.

Im vorliegenden Fall sollte durch Variation der Hilfsstoffe und durch Darstellung trimerer Gemische eine Steigerung der Verfügbarkeit experimentell erprobt werden. Bisher wurden Wirkstoffe in der Regel nur in ein Kolloid inkorporiert bzw. mit einer indifferenten hochpolymeren Substanz versprüht.

4.2 Abhängigkeit der Produkteigenschaften von den Sprühbedingungen

Über die Abhängigkeit der Produkteigenschaften von den Sprühbedingungen wurde bereits ausführlich berichtet (60,61).

Dazu zählen

- Einfluß des Lösungsmittels
- Einfluß der Konzentration der Sprühflüssigkeit
- Einfluß der Viskosität
- Einfluß der Oberflächenspannung
- Einfluß der Sprühtemperatur
- Einfluß der Düsen.

Die Auswahl an Lösungsmittel war im Falle des hier untersuchten Wirkstoffes durch dessen geringe Löslichkeit (1 T in 25 T Chloroform, 1 T in 250 T Methanol (67)) in den gebräuchlichen, zur Sprühtrocknung ohne Inertisierung geeigneten Agentien, gering. Griseofulvin konnte durch Versprühen aus chloroform/methanolischer Lösung in Anwesenheit gleichfalls gelöster Kolloide unter gewissen Bedingungen in den röntgenamorphen Zustand überführt werden.

Da nach Berichten von ATKINSON (12) und LEVY (68) durch Reduzierung der Partikelgröße auf 1,7 bzw. 2,7 μm eine höhere Bioverfügbarkeit zu erreichen ist, sollten möglichst kleine Sprühpartikel gewonnen werden. Viskosität und Oberflächenspannung waren niedrig zu halten und die Wirkstoff-Hilfsstoff-Konzentrationen mußten so gewählt werden, daß in jedem Falle eine klare, fließ- und sprühfähige Lösung zum Einsatz kam.

Einfluß und Variationsbreite der Sprühtemperatur waren zum einen durch die maximale Belastbarkeit der verwendeten Apparatur, zum anderen durch die Siedepunkte der Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische limitiert. So lagen die Eingangstemperaturen von 400 K und 465 K verhältnismäßig niedrig.

Durch die genannten Parameter war bereits eine hohe Wahrscheinlichkeit gegeben, kleine Tröpfchen zu erhalten. Eine zusätzliche Steuerung der durchschnittlichen Partikelgröße war durch folgende Einflüsse möglich:

- Düsentyp
- Zufuhrgeschwindigkeit des Sprühmediums
- Trockenluftdurchsatz $\text{m}^3/\text{Std.}$
- Luftdruck (Sprühdruck)

4.2.1 Auswahl der Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel sollten eine genügend hohe Löslichkeit für Wirkstoff und Polymer gewährleisten. Zudem sollten sie nicht brennbar und nach Möglichkeit inertisierend sein. Diese Anforderungen wurden von einem Chloroform-Methanol- bzw. Dichlormethan-Methanol-Gemisch im Verhältnis 7:3 weitgehend erfüllt. Bedenklich ist allerdings die Toxizität chlorierter Kohlenwasserstoffe, die keinesfalls Lösungsmittel-Rückstände im Sprühprodukt erlaubt.

Gegen Ende der Arbeit gelang deren Substitution durch Dimethylformamid (DMFA)-Wasser Gemische. DMFA besitzt ein höheres Lösungsvermögen für Griseofulvin als oben genannte Mischung und wurde meines Wissens erstmals zur Herstellung der beschriebenen Sprühprodukte als Lösungsmittel eingesetzt. Dagegen erfolgte bereits früher die Darstellung nicht amorphen, mikrokristallinen Griseofulvins durch Ausfällen des Wirkstoffs aus DMFA mittels Wasser (69).

4.2.2 Auswahl der Hilfsstoffe

Bei der Auswahl geeigneter Kolloide galten folgende Richtlinien:

- Gute Wasserlöslichkeit, um eine rasche Liberation des Wirkstoffs zu ermöglichen.
- Ausreichendes Lösungsvermögen in organischen Lösungsmitteln bzw. Lösungsmittelgemischen.
- Niedriges Molekulargewicht (DP), um einerseits die Viskosität der Lösung bei höherem Feststoffanteil in Grenzen zu halten und andererseits eine Desintegrationsinhibition von Tabletten zu vermeiden.

Diesen Anforderungen entsprachen weitgehend folgende Polymere:

Methylcellulose (MC)

- mit einer Durchschnittsmethylierung (DS) von ca. 1,5 - 2 Methoxigruppen pro Monomereinheit (60,70).

Verwendete Type:

Viskontran C 2008 K 11[®] (MC K 11)
inzwischen als Culminal MC 10 S[®]
im Handel.

Polyvinylpyrrolidon (PVP)

- dessen Eignung als Dispersionsträger bekannt ist (62).

Verwendete Type: Kollidon 25[®].

Polyäthylenglykol (PAG)

- dessen günstiger Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit fester Lösungen beschrieben wird (65,27,28) und das außerdem ein "Zusammenbacken" der Sprühpartikel verhindern kann (71).

Verwendete Type: PAG 6000 Hoechst.

Neu in die Versuche einbezogen wurden:

Polypropylenglykol (PPG)

- dessen Verhalten - bei geringer Hygroscopicität - dem der Polyäthylenglykole vergleichbar ist.

Verwendete Type: PPG 1025 Hoechst.

Propylenoxid-Äthylenoxid-Copolymer (Pluriol[®])

- das bei einem hohen Polyäthylenoxid-Anteil (80 %) bisher pharmazeutisch nur als Solubilisator bzw. Emulgator für Infundibilia erwähnt wurde.

Verwendete Type: Pluriol PE 6800[®].

4.3 Zusammenfassung der Sprühparameter für die im folgenden beschriebenen Produkte

Produkt	Lösungsmittel	Eingangstemperatur [Kelvin]	Druck [bar]	Abluft [Kelvin]	Vakuum [mm H ₂ O]
Gri/MC K 11	CHCl ₃ /CH ₃ OH	403	1,3-1,5	343-363	40-50
Gri/MC K 11 und weitere Polymere	CHCl ₃ /CH ₃ OH	393	1,3-1,5	343-363	40-50
Gri/PVP	CHCl ₃ /CH ₃ OH	363 - 373	2	343-363	40-50
Gri/pvp und weitere Polymere	CHCl ₃ /CH ₃ OH	373 - 393	2	348-353	40-50
Gri/MC K 11	DMFA	463	1,3	> 373	40-50
Gri/MC K 11	DMFA/H ₂ O	463	1,3	> 373	40-50

4.4 Sprühprodukte mit maximal 50 Prozent Wirkstoff

4.4.1 Dimere Produkte

Das positive Lösungsverhalten von Griseofulvin-Sprüheinbettungen mit einem Anteil von 50 Prozent MC K 11 bzw. PVP wurde bereits von unserem Arbeitskreis vorgestellt (65).

Es mußte nun untersucht werden, ob eine Verminderung des Wirkstoffgehaltes eine weitere Verbesserung von Lösungsgewindigkeit und Sättigungskonzentration bewirken würde.

Bestimmung des Lösungsverhaltens

Einer der wichtigsten Parameter für die biopharmazeutische Relevanz eines Wirkstoffs ist dessen Lösungsverhalten *in vitro*. Dabei ist es oft schwierig, vor allem bei kontinuierlich arbeitenden Meßanordnungen, das Durchbrechen feinstpartikulärer Bestandteile in den Strahlengang zu verhindern, weil dies zu erheblichen Verfälschungen der Analysenwerte führen kann.

Von unserem Arbeitskreis wurden daher bevorzugt zwei Modelle verwendet, die Trübungen der Meßlösung weitgehend ausschließen. Bei der Untersuchung von Digoxinzubereitungen (72) hatte sich ein Rohr von 15 mm Durchmesser und 250 mm Länge als Inkubationsgefäß bewährt, an dessen trichterförmigem Ausfluß ein dichter Glaswollpfropfen als Filter diente (Modell A).

Eine neuere Anordnung (73) enthält das Lösungsmedium in einem 50 ml oder 100 ml Rundkolben (Modell B). Über ein abgeschnittenes Spritzenende, das eine dichte Packung aus Glaswolle enthält, erfolgt der Flüssigkeitstransport unter Verwendung einer Schlauchpumpe (6 ml/min) zu einer zwischengeklemmten Fritte (G2, G3), in der eine weitere Abtrennung partikulärer Bestandteile möglich ist. Danach wird die doppelt filtrierte Lösung einer Durchflußküvette mit 0,1 cm Schichtdicke zugeführt.

Freisetzungsmodell

Rührgeschwindigkeit 200 U/min
Durchfluß 6 ml/min

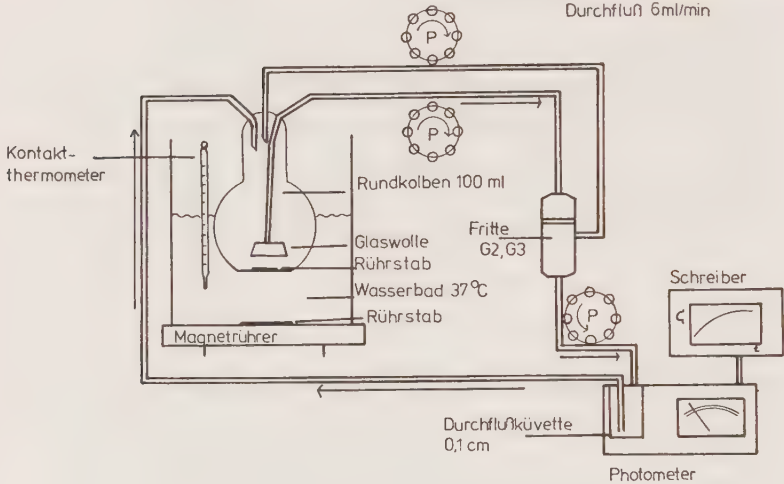


Abb. 5 Modell B

Bei MC-haltigen Wirkstoffen mit einem hohen Celluloseätheranteil kann es durch Druckunterschiede beim Ansaugen zur Blasenbildung im Schlauchsystem kommen. Diese können durch einen Ablauf in der zwischengeschalteten Fritte, der einen konstanten Flüssigkeitsspiegel gewährleistet, nivelliert werden. Das überstehende Inkubationsmedium wird über den Ablauf dem Inkubationsgefäß und somit dem kontinuierlichen Kreislauf wieder zugeführt.

Eine weitere Kontrolle einer möglichen Trübungsabsorption erfolgte durch Vergleichsmessungen bei für Griseofulvin unspezifischen Wellenlängen (360 nm). Die Korrektur der Gesamtaborption errechnete sich nach:

$$E_p = E_{ges} - E_t \quad (74)$$

(Gl. 5)

E_p = Konsumptive Absorption

E_{ges} = GesamtabSORption

E_t = Trübungsabsorption

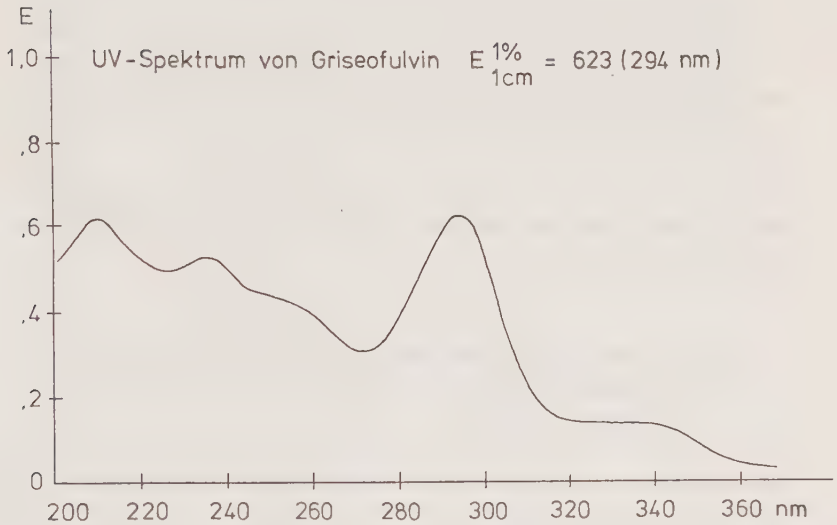


Abb. 6

Die Gültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes und damit die Konstanz des Absorptionsmaximums konnte durch diskontinuierliche Messung von Griseofulvinlösungen ansteigender Konzentration nachgewiesen werden.

Versuchsparamter für die Bestimmungen des Lösungsverhaltens

Inkubationsmedium: Wasser, Zimmertemperatur

wirkstoffbezogene Einwaage: Modell A - 31,25 mg/25 ml

Modell B - 125 mg/100 ml

Durchflußgeschwindigkeit: Modell A - 8 ml/min

Modell B - 6 ml/min

$$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 623 (294\text{ nm})$$

Durchflußküvetten: 0,1 cm (Quarz)

Referenz: Wasser

Folgende Tabellen beschreiben die Lösungsgeschwindigkeit der interessantesten Produkte mit einem Wirkstoffgehalt zwischen 10 und 50 Prozent:

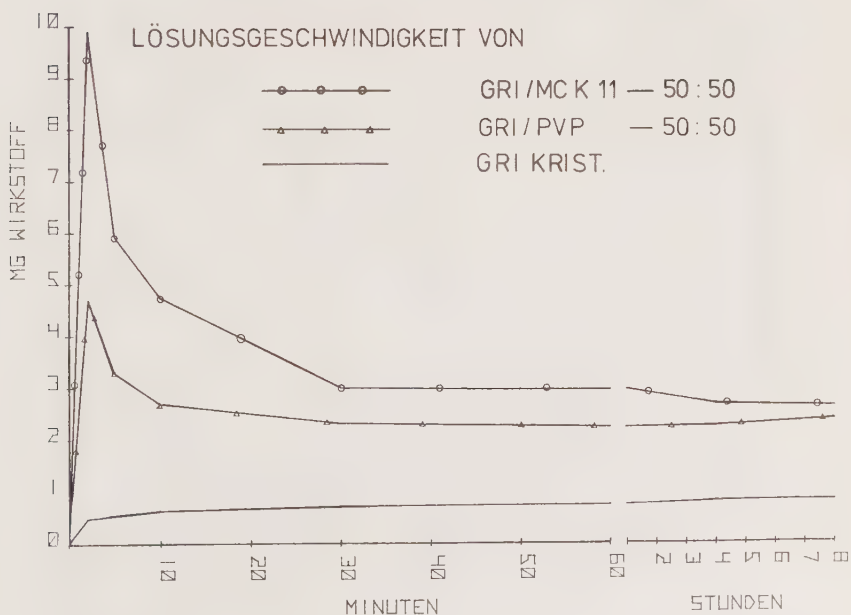
Tabelle 1: Lösungsgeschwindigkeit von Griseofulvin-Sprühprodukten mit maximal 50 Prozent Wirkstoffanteil.

Zeit	Gri. krist. Ausgangs- substanz (mg/100 ml)	Gri/MC K 11 50:50 (mg/100 ml)	Gri/MC K 11 25:75 (mg/100 ml)	Gri/PVP 50:50 (mg/100 ml)	Gri/PVP 25:75 (mg/100 ml)
2 min	0,48	9,9	8,45	4,7	4,52
5 min	0,56	5,9	5,53	3,29	3,35
10 min	0,64	4,73	4,57	2,69	2,65
30 min	0,73	3,0	3,37	2,32	2,32
60 min	0,74	2,96	3,29	2,24	2,12
4 Std	0,81	2,69	2,8	2,27	1,95
8 Std	0,83	2,64	2,47	2,4	1,89

Tabelle 2: Übersättigungsquotienten

$$Q = \frac{c \text{ Sprühprodukt (mg/100 ml)}}{c \text{ krist. Ausgangssubstanz (mg/100 ml)}}$$

Produkt	Q 2 Min.	Q 10 Min.	Q 30 Min.	Q 60 Min.
Gri/MC K 11 50:50	20.625	7.39	4.1	4.0
Gri/MC K 11 25:75	17.60	7.14	4.6	4.44
Gri/PVP 50:50	9.79	4.2	3.17	3.02
Gri/PVP 25:75	9.4	4.1	3.17	2.86



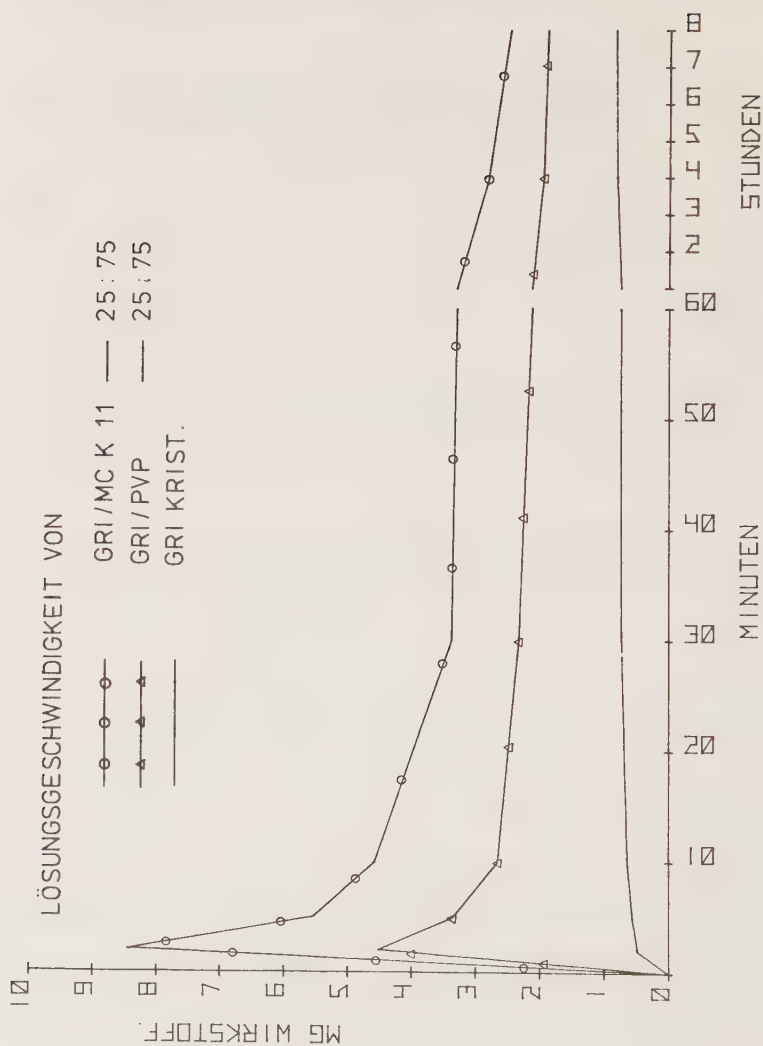


Abb. 8

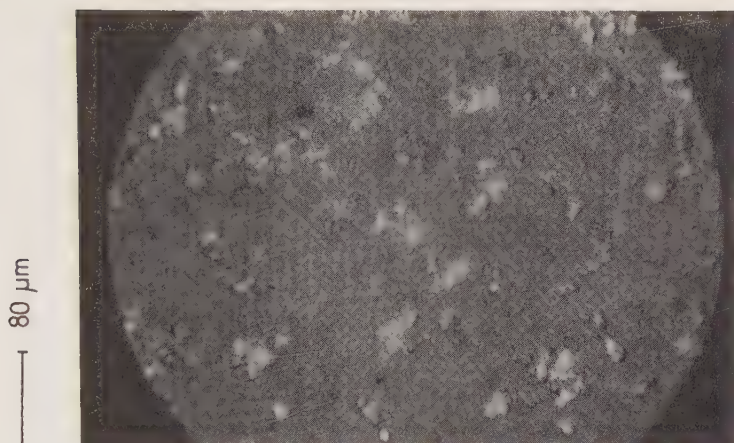


Abb. 9 Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Gri/
PVP 25:75, 30 Min. nach Zugabe von Wasser

Auffällig ist die außerordentlich hohe Anfangskonzentration - nach zwei Minuten - in allen Fällen. Bereits nach fünf Minuten erfolgt eine mikroskopisch nachweisbare Auskristallisation des Wirkstoffes, so daß eine Abnahme der gemessenen Werte eintreten muß (s. Abb. 7/8).

Bemerkenswert ist jedoch, daß trotz Rekristallisation kein merkliches Partikelwachstum stattfindet (s. Abb. 9).

Es zeigte sich ferner, daß gewisse Unterschiede bei den Präparaten auftreten und ein erhöhter Polymeranteil nicht geeignet ist, im Fall des schwer wasserlöslichen Griseofulvins eine signifikant größere Lösungsgeschwindigkeit zu gewährleisten. So fielen bei Verwendung von Methylcellulose als Einbettungsgrundlage die Werte nach dem Kurvenmaximum in allen Fällen rasch ab. Auch beim Einsatz von PVP zeigte sich im Gesamtverlauf der Wirkstofffreigabe keine Verbesserung gegenüber äquivalenten prozentualen Anteilen von Griseofulvin und Polymer. Auffallend ist, daß in Analogie zu Dexamethason und Prednisolonacetat (75,76) Vorteile der

Sättigungskonzentration von MC-Einbettungen gegenüber PVP-Einbettungen bestehen. Zur Klärung dieses Sachverhaltes wurden ergänzende Untersuchungen mittels Röntgendiffraktometrie* und Differentialthermoanalyse** durchgeführt.

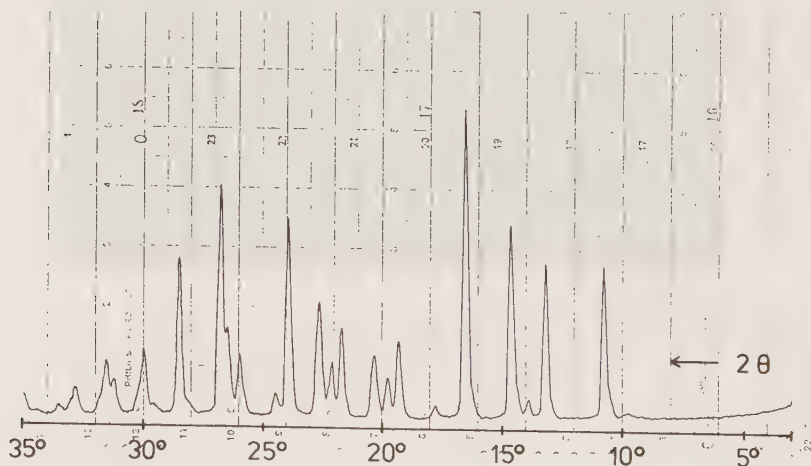


Abb. 10 Röntgendiffraktogramm von Griseofulvin krist.

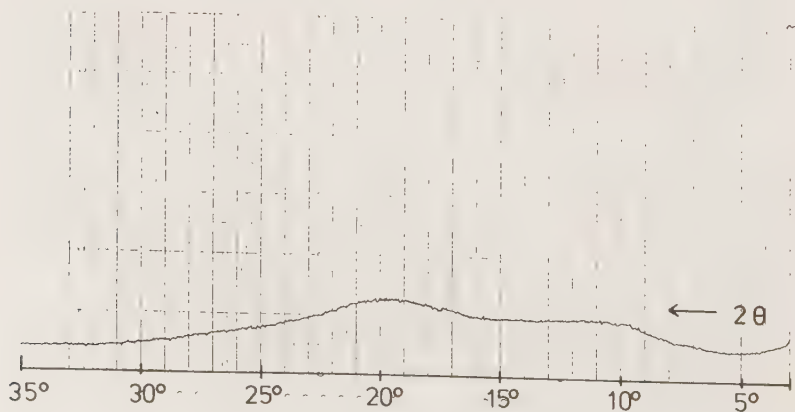


Abb. 11 Gri/MC K 11 - 50:50, 18 Monate gelagert

* Philips-Röntgendiffraktometer ** Mettler TA 2000 Z

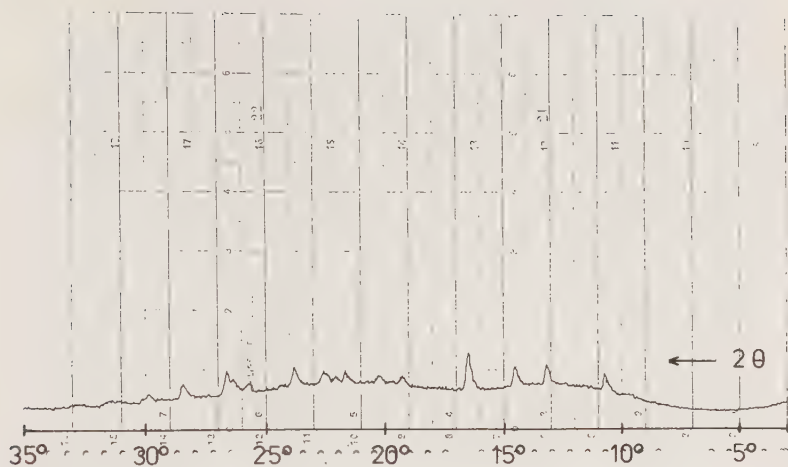


Abb. 12 Röntgendiffraktogramm von Gri/PVP - 50:50

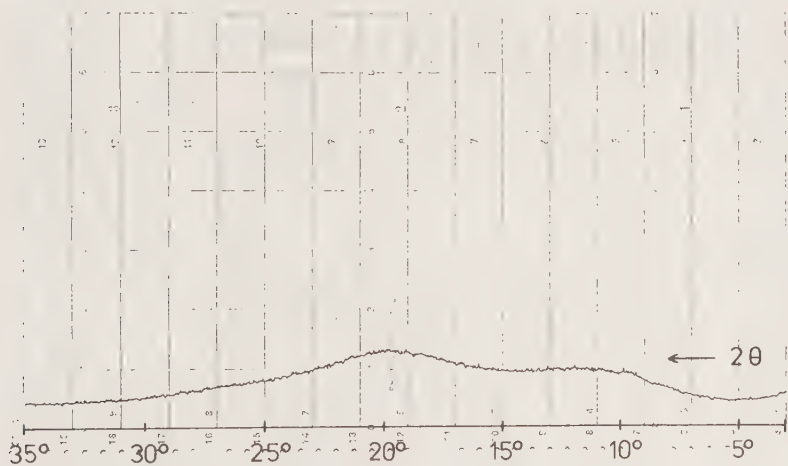


Abb. 13 Röntgendiffraktogramm von Gri/MC K 11 - 25:75

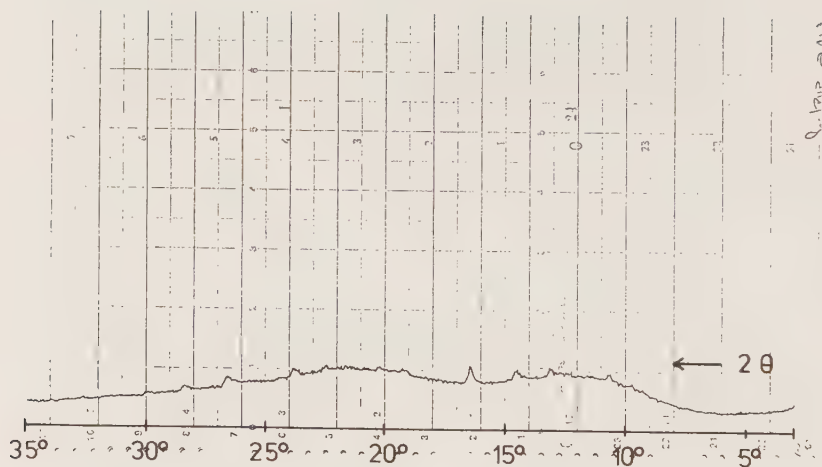


Abb. 14 Röntgendiffraktogramm von Gri/PVP 25:75

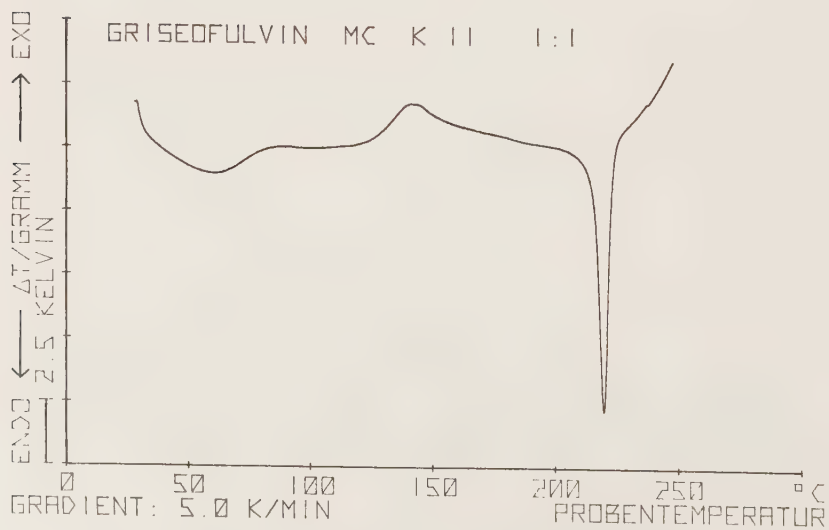


Abb. 15 DTA-Kurve von Gri/MC K 11 50:50

Ein Vergleich der Röntgenbeugungsspektren von Gri/MC K 11- mit Gri/PVP-Sprühprodukten erklärt das bessere Lösungsverhalten: Das Fehlen von Beugungsreflexen bei 25 und 50proz. Griseovulvin enthaltenden Sprühprodukten (s. Abb. 11,13) und der exotherme Peak der DTA-Kurve bei 413 K (s. Abb. 15) bei 50 proz. Gri/MC K 11-Präparationen zeigen, daß hier der Wirkstoff nicht kristallin vorliegt. 18 Monate Lagerzeit bei Raumtemperatur haben auf ein solches Produkt keinen negativen Einfluß (s. Abb. 11). Die niedrigere Lösungsgeschwindigkeit der Gri/MC K 11- 25:75 -Einbettung in den ersten 30 Minuten dürfte durch den starken Quellungsprozeß des Celluloseäthers bewirkt werden, der die Freisetzung aus dem Einbettungsmedium zunächst geringfügig behindert (s. Abb. 16). Nach ca. 20 Minuten liegen die Meßwerte der niedriger dosierten Einbettung höher, was auf einen gewissen Stabilisierungseffekt des Polymeren zurückgeführt werden muß (s. Abb. 16).

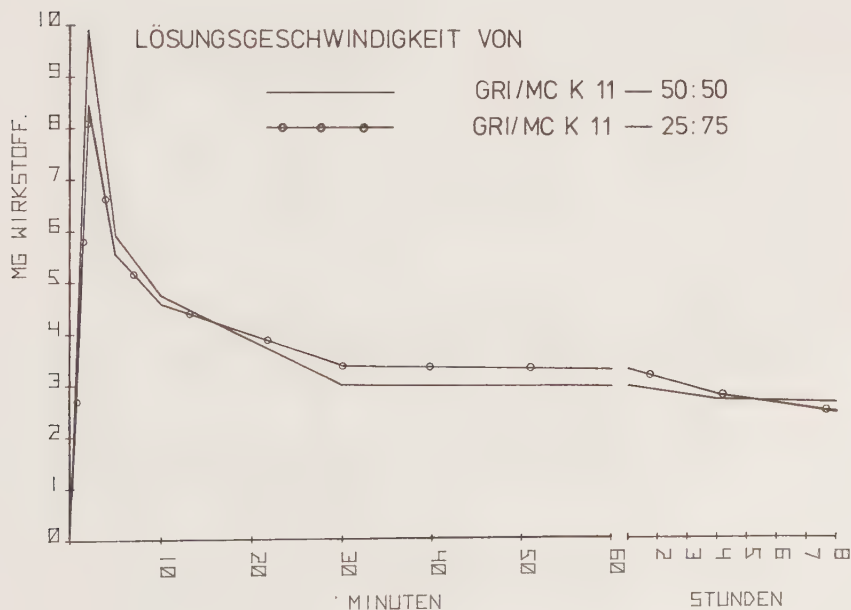


Abb. 16

4.4.2 Produkte, die neben Griseofulvin zwei Polymere enthalten

Der Darstellung trimerer Produkte lag die Überlegung zugrunde, daß gut wasserlösliche, weniger zur Verklebung neigende Substanzen, vor allem im Hinblick auf die Weiterverarbeitung zu Tabletten, besser geeignet sein könnten.

Der Anteil MC K 11 und PVP wurde auf 40 Prozent gesenkt und die fehlenden 10 Prozent durch PAG 6000 bzw. PPG 1025 ersetzt. Untersuchungen mittels Differentialthermoanalyse in Stickstoffatmosphäre zeigten nach einem schwach ausgeprägten "Lösungsmittelbauch" im Gegensatz zu den dimeren Produkten keine erkennbaren exothermen Signale. Die Schmelzpeaks waren jedoch in allen Fällen zu erkennen.

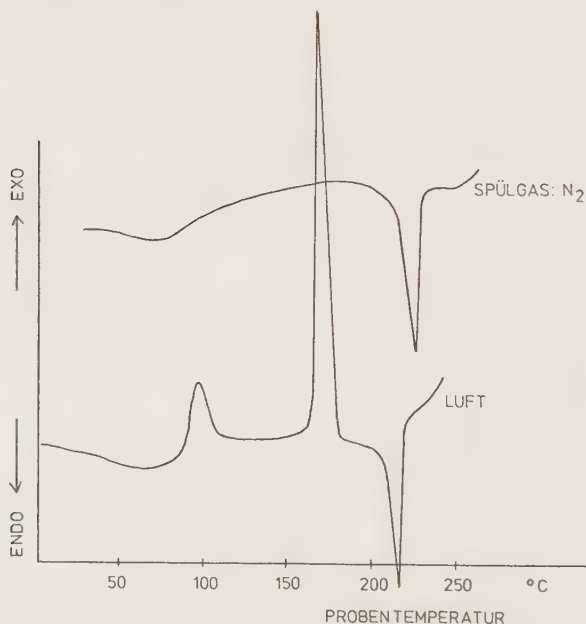


Abb. 17 DTA-Kurve von Gri/MC K 11/PAG 50:40:10

Dennoch schließt das Fehlen eines exothermen, wirkstoff-spezifischen Signals die vorteilhafte galenische Eignung eines Sprühprodukts nicht aus. Ähnliche Beobachtungen machte DÜLLE (73) an Digoxin-Kolloid-Einbettungen aus wässrigen Suspensionen.

Die Ergebnisse des Lösungsverhaltens trimerer Sprühprodukte sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 3: Lösungsgeschwindigkeit von Griseofulvin-Sprühprodukten mit zwei Polymeren

Zeit	Gri. krist. Ausgangs- substanz (mg/100 ml)	Gri/MC*/PAG 6000 50:40 : 10 (mg/100 ml)	Gri/PVP/PAG 6000 50:40 : 10 (mg/100 ml)	Gri/MC/PPG 1025 50:40:10 (mg/100 ml)
3 min		6,82	2,56	
5 min	0,56	5,14	2,12	2,24
10 min	0,64	4,0	1,76	1,84
30 min	0,73	2,8	1,57	1,6
60 min	0,74	2,6	1,57	1,6
4 Std	0,81	2,33	1,57	1,6
8 Std	0,83	2,25	1,57	1,57

* MC $\cong$ MC K 11

Auch hier erwies sich Methylcellulose als das günstigste Einbettungskolloid. Es zeigte sich im Vergleich zu dimeren Produkten analoger Wirkstoffkonzentration keine weitere Erhöhung, sondern sogar eine geringe Abnahme der Sättigungskonzentration durch den Einfluß von PAG 6000 oder PPG 1025 (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Übersättigungsquotienten

$$Q = \frac{c \text{ Sprühprodukt (mg/100 ml)}}{c \text{ krist. Ausgangssubstanz (mg/100 ml)}}$$

Produkt	Q 5 min	Q 30 min	Q 60 min
Gri/MC K 11/PÄG 6000 50 : 40 : 10	9,17	3,83	3,5
Gri/PVP/PÄG 6000 50 : 40 : 10	3,78	2,15	2,12
Gri/MC K 11/PPG 1025 50 : 40 : 10	4,0	2,19	2,16

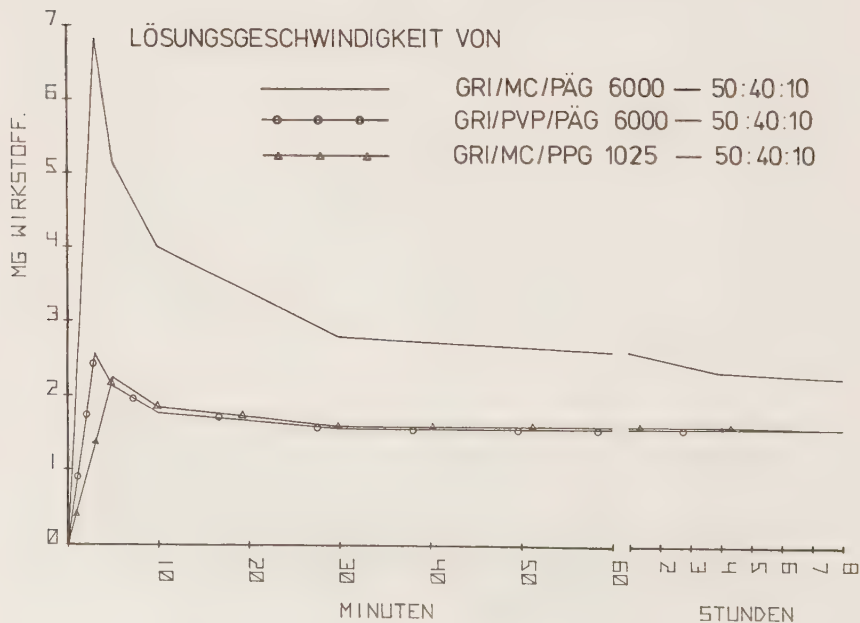


Abb. 18

Dieser Befund war interessant, weil Hinweise auf Polyäthylenglykol als besonders geeignetes Trägermaterial für Schmelzeinbettungen bzw. feste Lösungen vorlagen (65).

4.5 Sprühprodukte mit einem Wirkstoffanteil über 50 Prozent

Bei den vorangegangenen Versuchen hatte sich gezeigt, daß eine Sprüheinbettung der Zusammensetzung Gri/MC K 11-50:50 bezüglich Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungskonzentration die besten Resultate ergab. Sollte ein solches Produkt zu ansehnlichen Tabletten von 200 mg Gewicht mit einer auf die Hälfte reduzierten Wirkstoffdosis (62,5 mg) verarbeitet werden, betrüge der Celluloseätheranteil immer noch 31,25 Prozent.

Es ist bekannt (77), daß Tabletten, die mehr als zehn Prozent Methylcellulose enthalten, eine starke Verklebungstendenz zeigen, die eine Wirkstofffreigabe behindern muß. Dies war Anlaß, Sprühprodukte herzustellen, deren Griseofulvinanteil möglichst hoch lag, ohne daß gravierende Kristallisationserscheinungen auftreten durften.

CHIOU und RIEGELMAN (27) stellten fest, daß höhere Lösungsgeschwindigkeiten nur erreichbar sind, wenn in "solid dispersions" der prozentuale Wirkstoffanteil geringer ist als der des "carriers", also weniger als 50 Prozent beträgt. Entgegen dieser Feststellung liegen Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungskonzentration der von mir dargestellten Griseofulvin-Sprühprodukte mit einem Wirkstoffanteil über 50 Prozent (s. Tab. 5/6) deutlich über denen mikronisierten Griseofulvins.

Tab. 5: Lösungsgeschwindigkeit von Sprühprodukten mit einem Wirkstoffanteil über 50 Prozent

Zeit	Gri. krist. Ausgangs- substanz (mg/100 ml)	Gri/MC K 11 80:20 (mg/100 ml)	Gri/MC K 11/PAG 6000 80 : 15 : 5 (mg/100 ml)	Gri/MC K 11/Pluriol PE 6800® 80 : 15 : 5 (mg/100 ml)	Gri/MC K 11/PPG 1025 80 : 15 : 5 (mg/100 ml)
2 min			3,16		1,32
4 min				2,73	
5 min	0,56	5,6	2,22	1,36	1,45
10 min	0,64	4,5	2,0	1,45	1,4
30 min	0,73	3,1	1,8	1,6	1,36
60 min	0,74	2,6	1,7	1,6	1,36
4 Std	0,81	2,15	1,6	1,6	1,36
8 Std	0,83	2,1	1,6	1,6	1,36

Tab. 6: Übersättigungsquotienten

$$Q = \frac{c \text{ Sprühprodukt (mg/100 ml)}}{c \text{ krist. Ausgangssubstanz (mg/100 ml)}}$$

Produkt	Q 5 min	Q 30 min	Q 60 min
Gri/MC K 11 80:20	10,0	4,24	3,5
Gri/MC K 11/PAG 6000 80:15 : 5	3,96	2,46	2,29
Gri/MC K 11/Pluriol PE 6800® 80:15 : 5	2,42	2,19	2,16
Gri/MC K 11/PPG 1025 80:15 : 5	2,58	1,86	1,83

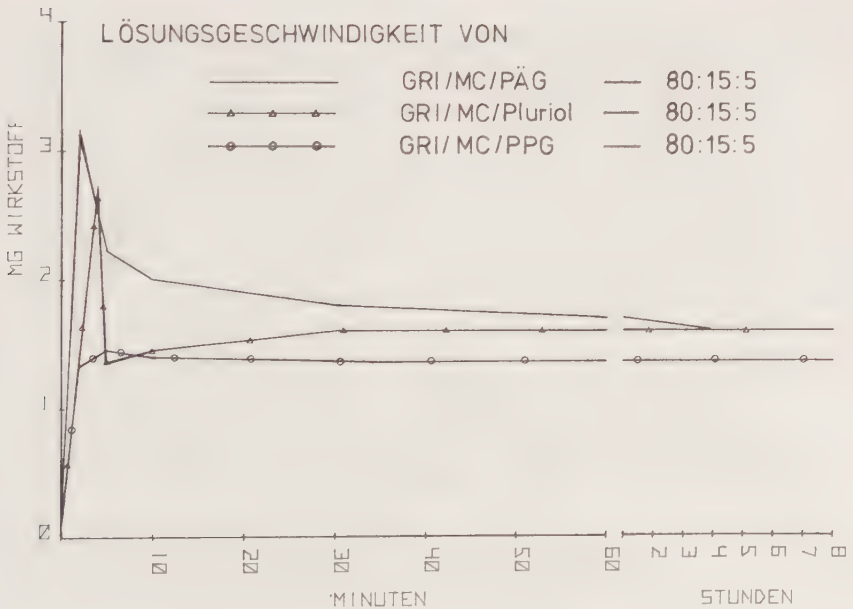


Abb. 19

Es überrascht, daß eine Senkung des Methylcellulose-Anteils von 50 auf 20 Prozent die nach verschiedenen Zeiten in Lösung befindlichen Griseofulvin-Konzentrationen nur unwesentlich beeinträchtigt. Dieses Verhalten kann m.E. auf den äußerst feinen Verteilungszustand des Wirkstoffes zurückgeführt werden. Produkte mit einem geringen Anteil an Methylcellulose sind für die Weiterverarbeitung zu peroralen festen Darreichungsformen besser geeignet. Darüber hinaus erwies sich auch in dieser Versuchsreihe der Zusatz von Begleitkolloiden - PÄG, PPG, Pluriol® - als wenig vorteilhaft.

Angesichts dieses günstigen Resultates mußte nun geprüft werden, in welcher Form - kristallin, teilkristallin oder röntgenamorph - der Wirkstoff in einer solchen Zubereitung vorliegt. JUNGINGER (62) hatte nämlich nachgewiesen, daß bei Griseofulvin-Sprühprodukten mit einem Wirkstoffgehalt von über 70 Prozent zunehmend kristalline Anteile auftreten.

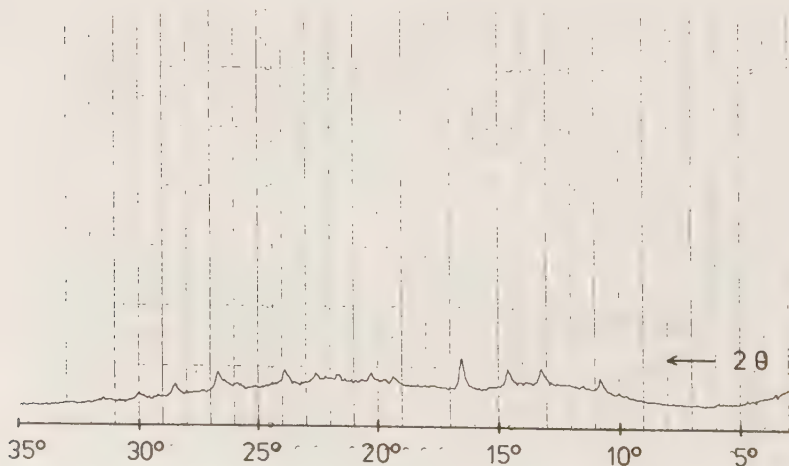


Abb. 20 Röntgendiffraktogramm von Gri/MC K 11 80:20,
9 Monate gelagert

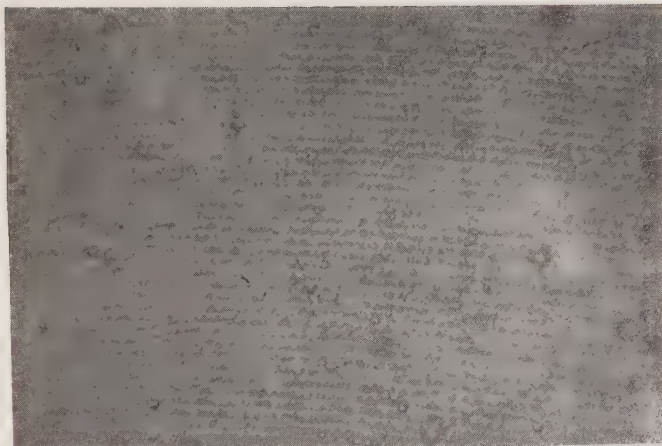
80 μm 

Abb. 21 Polarisationsmikroskopische Aufnahme von
Gri/MC K 11 80:80

Wie aus Abbildung 20 hervorgeht, werden auch bei oben beschriebenen, neuen Sprühprodukten Röntgenbeugungsreflexe beobachtet. Dennoch führen sie, wie die in-vitro-Untersuchungen ergeben haben, nicht zu einer ins Gewicht fallenden Beeinträchtigung des Lösungsverhaltens. Es ist wahrscheinlich, daß in der beschriebenen Wirkstoff-Kolloid-Dispersion (80:20) nebeneinander röntgenamorphes, kristallines und ultramikrofein dispergiertes Griseofulvin vorliegt, denn Abbildung 20 beweist, daß der Wirkstoff im Sprühprodukt weder rein kristallin noch rein röntgenamorph vorliegt. Das Schutzkolloid kann die Teilchenagglomeration, wie sie z.B. nach Mahlen auf Grund der erhöhten freien Oberflächenenergie auftritt, verhindern. Eine Zusammenlagerung würde eine Verkleinerung der Oberfläche und demzufolge eine Verminderung der Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungskonzentration bewirken.

Hohe Übersättigungsraten beobachtete MICHAELIS (78) an einer Griseofulvin-PAG 6000-Schmelze durch ultramikrofein verteilten Wirkstoff. Nach Aufschneiden kleinster Schmelzpartikel konnte er die Teilchengröße durch Rasterelektronenmikroskopie ermitteln; sie lag unter $1\text{ }\mu\text{m}$.

4.5.1 Untersuchungen über den Einfluß weiterer Hilfsstoffe auf die Eigenschaften hochdosierter Griseofulvin-Sprühprodukte

Bei der Inhibierung des Kristallwachstums in Salben war der günstige Einfluß von 1,2-Propandiol beobachtet worden (79). Durch Zugabe von 10 Prozent dieses für makromolekulare Substanzen als Weichmacher bekannten indifferenten Hilfsstoffes sollte ein Prolongieren der Sättigungskonzentration anhand eines Gri/MC K 11- 80:20-Sprühproduktes getestet werden.

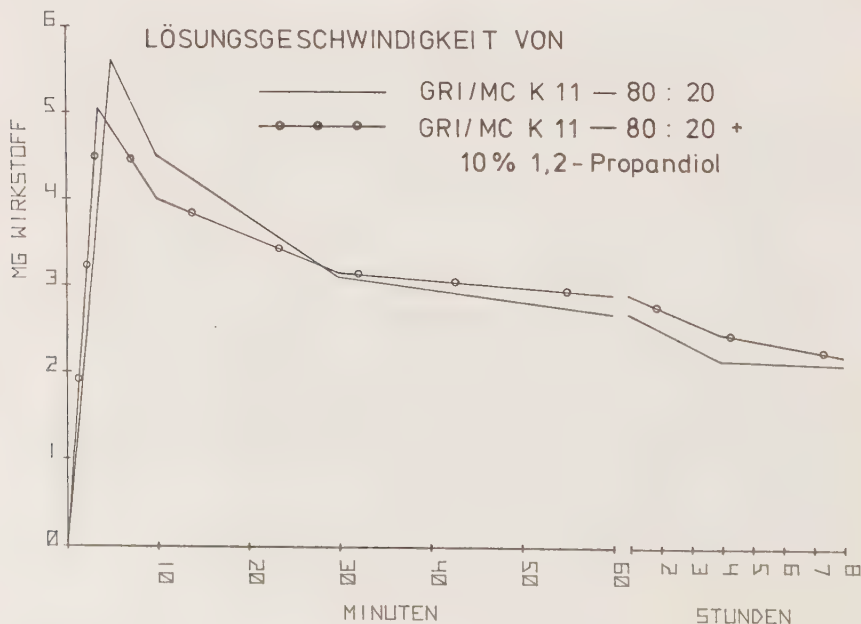


Abb. 22

Wie aus Abbildung 22 ersichtlich, erreichte nach Zusatz von 10 Prozent 1,2-Propandiol die pro Zeiteinheit freigesetzte Wirkstoffmenge in der Anfangsphase zwar nicht den Wert eines Gri/MC K 11-80:20-Produktes; allerdings war nach 30 Minuten eine Stabilisierung im Sinne höherer Griseofulvin-Konzentrationen gegenüber der dimeren Mischung zu erkennen, was u.U. als Vorteil anzusehen ist.

Ein ähnlicher, wenn auch geringerer Einfluß wurde nach Versprühen von 3,5 T Kollidon CL fein® mit 80 T Griseofulvin, 15 T MC K 11 und 5 T Pluriol PE 6800® beobachtet. Kollidon CL® ist ein wasserunlösliches, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, das in Konzentrationen von 2,5 bis 5 Prozent bei der Tablettierung als Sprengmittel eingesetzt wird.

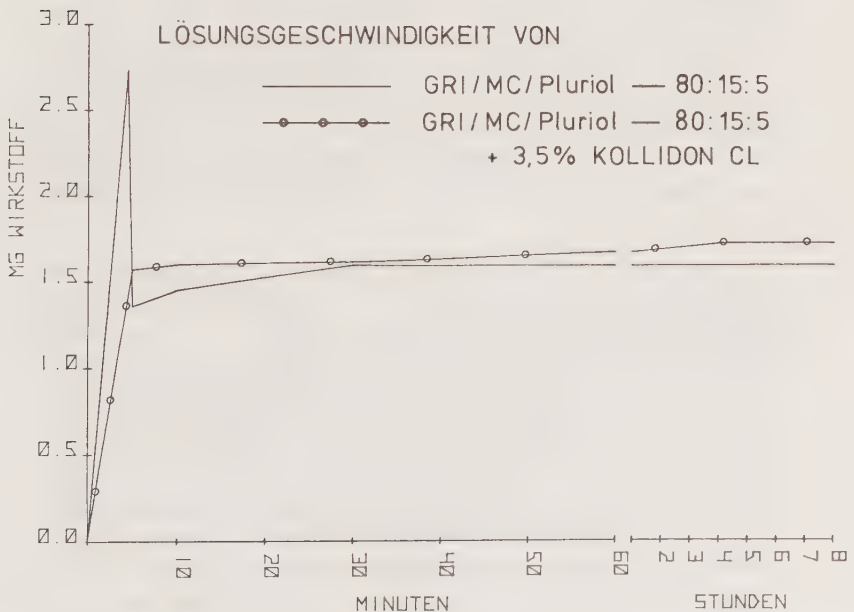


Abb. 23

Ein direkter Vergleich mit den von LIPPOLD et al. (80) beschriebenen Präparaten ist wegen gravierender Unterschiede in den Wirkstoff-Hilfsstoff-Konzentrationen nicht aussagekräftig.

4.6 Sprühtrocknungsprodukte aus partiell wässrigem System

Nach neueren Berichten sollte künftig auf Chloroform wegen seiner nachweislich hohen Toxizität (nach AUTERHOFF (81) wirken 50-70 mg/100 ml Blut letal) als Lösungsmittel verzichtet werden. Zudem bewirken die Auflagen des Umweltschutzes zur Abtrennung bzw. Rückgewinnung aus der Abluft enorme Kosten bei der Installation entsprechender Filteranlagen.

Es galt nun, ein inertes, weniger toxisches und im Hinblick auf leichte Sorption an Filtern möglichst wasser-mischbares Lösungsmittel zu finden, das außerdem den Wirkstoff und die verwendeten Polymere in befriedigendem Maße löst. Weiter mußte gefordert werden, daß keine Rückstände des verwendeten Lösungsmittels im Sprühpräparat nachweisbar sein dürfen.

Bei der Darstellung i.v.-applizierbarer Griseofulvin-Lösungen wurde in Anlehnung an ein US-Patent (82) Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet. Die i.v.-Applikation erfolgt - wegen der raschen Rekristallisation des Wirkstoffes - über eine "HARVARD infusion pump" durch Verdünnen mittels physiologischer Kochsalzlösung in Form einer Infusion. Ähnliche Probleme der Präzipitation des Wirkstoffes waren bei Vereinigung einer methanolischen Digoxin-Lösung mit Wasser aufgetreten (73).

Mischungen einer 1,6 prozentigen Griseofulvin-Lösung in DMFA mit Wasser blieben nach Vereinigung einige Minuten lang stabil. Es sollte also möglich sein, eine DMFA-Wirkstofflösung und eine wässrige Polymerlösung aus getrennten Behältern exakt dosiert über zwei Schläuche der Düse

zuzuführen, wobei die Zusammengabe beider Lösungen kurz vor dem Düsen Eintritt stattfinden muß.

Da nach ZIERER (83) Anlaufströmungen immer laminar sind, würde bei gleicher Strömungsgeschwindigkeit von Wirkstoff- und Kolloidlösung auf der kurzen gemeinsamen Wegstrecke bis zum Düsenaustritt ein Durchmischen beider Komponenten weitgehend verhindert werden. Beim Einsatz eines Wirkstoff-Hilfsstoff-Gemisches, dessen Polymeranteil (im angeführten Beispiel 20 Prozent) nicht mehr ausreicht, eine echte Einbettung zu garantieren, ist nur durch inniges Mischen beider Lösungsmittel- und Stoffkomponenten eine optimale Wirkstoff-Kolloidverteilung möglich.

Nach verschiedenen Vorversuchen erwies sich folgende Versuchsanordnung als zweckmäßig: Beide Lösungen werden über getrennte Pumpen mit Schläuchen unterschiedlichen Innendurchmessers und differenter Fördergeschwindigkeit angesaugt. So resultiert eine ausreichende Mischung nach dem Zusammenfließen in einem Y-Stück.

Das Sprühprodukt entsprach hinsichtlich des makroskopischen und mikroskopischen Aussehens den aus Chloroform/Methanol gewonnenen Substanzen gleicher Zusammensetzung.

4.6.1 Physikalische Untersuchungen

Es mußte geprüft werden, ob das erhaltene Produkt frei von DMFA war und die gleichen Eigenschaften wie die aus Chloroform/Methanol versprühte Substanz aufwies. Folgende Abbildungen zeigen die thermogravimetrische Untersuchung (Abb. 24), DTA-Kurve (Abb. 25), Röntgendiffraktogramm (Abb. 26) und Lösungsprofil (Abb. 27) eines Gri/MC K 11-80:20-Sprühproduktes aus DMFA/Wasser - 1:1 -.

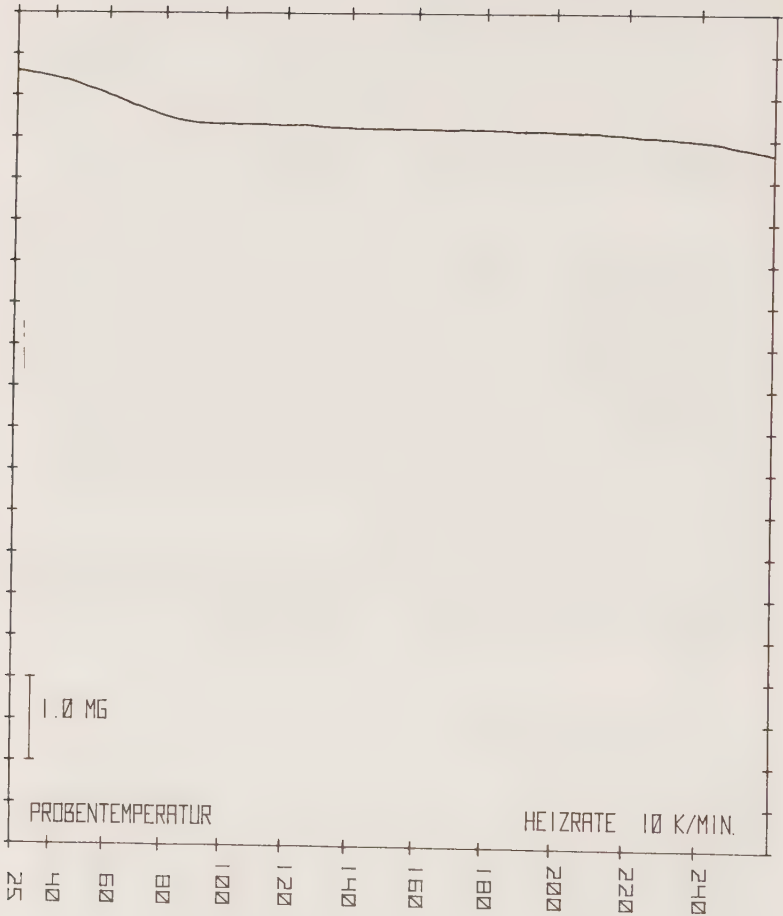


Abb. 24 TG-Kurve von Gri/MC K 11 - 80:20 aus DMFA/H₂O nach Herstellung, E: 48,9 mg

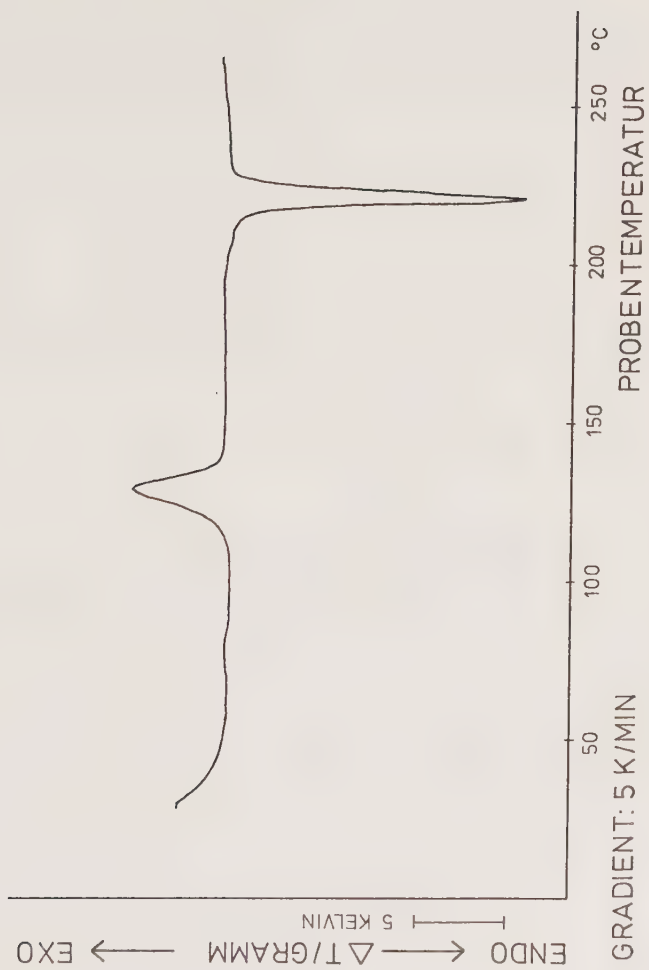


Abb. 25

DTA-Kurve von Gri/MC K 11 - 80:20
aus DMFA/H₂O

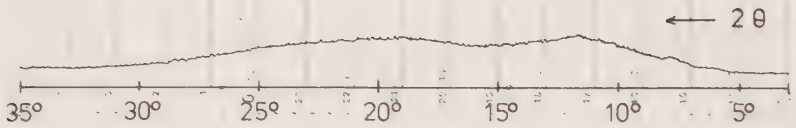


Abb. 26 Röntgendiffraktogramm von Gri/MC K 11 80:20 aus DMFA/H₂O

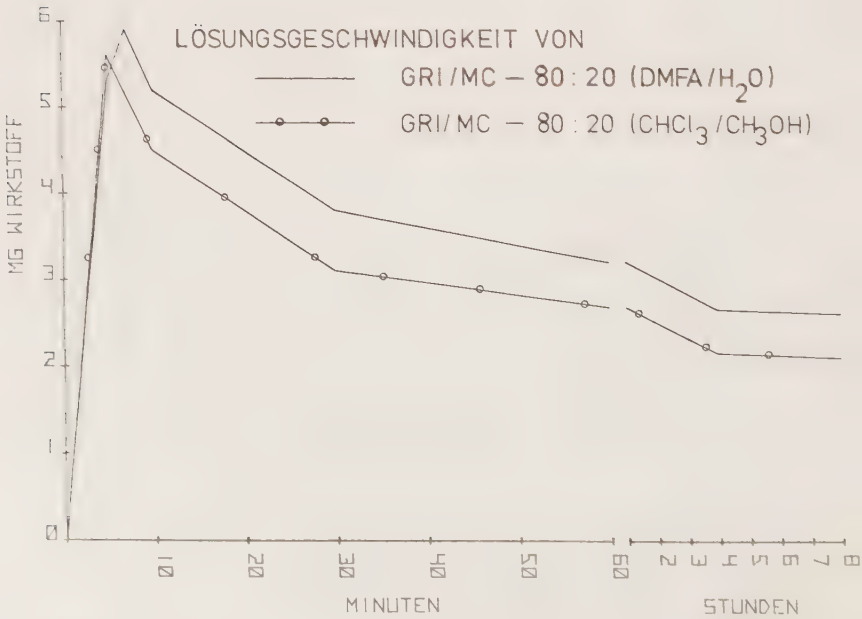


Abb. 27

DTA-Kurve und Röntgenbeugungsspektrum zeigen, daß aus einer DMFA-Wasser-Mischung ein Gri/MC K 11- 80:20-Sprühprodukt röntgenamorph darzustellen ist. Verwendet man nur DMFA als Lösungsmittel für Wirkstoff und Celluloseäther, treten ein weniger ausgeprägtes exothermes DTA-Signal (Abb. 28) und schwache Beugungsreflexe im Röntgendiffraktogramm (Abb. 29) auf.

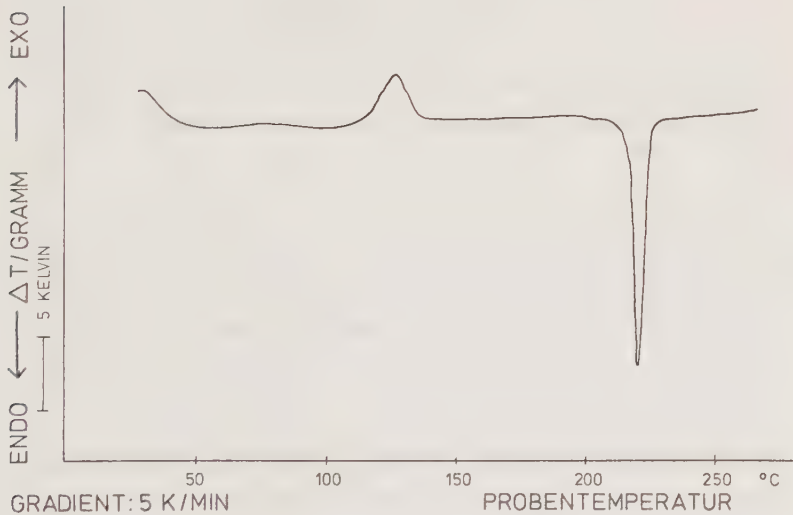


Abb. 28 DTA-Kurve von Gri/MC K 11 80:20 aus DMFA

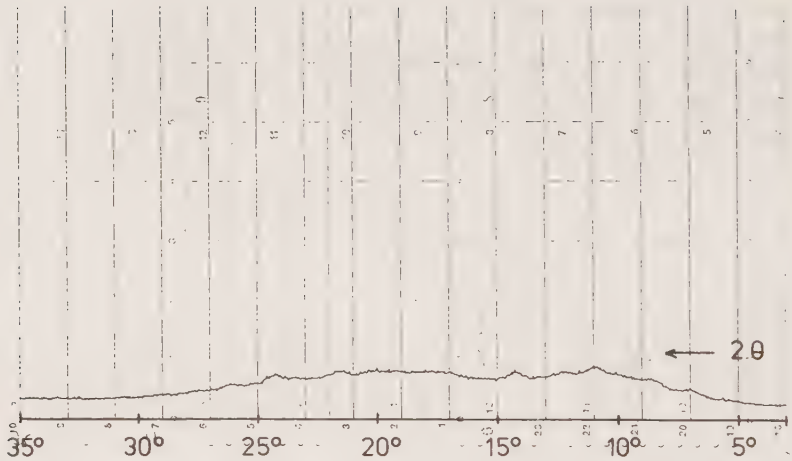


Abb. 29 Röntgendiffraktogramm von Gri/MC K 11 80:20
aus DMFA

Grund dafür dürfte sein, daß Methylcellulose in Wasser besser löslich ist als in DMFA. Daraus resultiert, daß die Wahrscheinlichkeit, röntgenamorphe, hochdosierte Sprühprodukte darzustellen, in dem Maße zunimmt, in dem absolut klare Wirkstoff- und Hilfsstofflösungen eingesetzt werden.

Abbildung 27 zeigt, daß hinsichtlich des Lösungsverhaltens ein aus DMFA/Wasser gewonnenes Griseofulvin-MC K 11-Sprühprodukt einem solchen aus Chloroform/Methanol deutlich überlegen ist.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß geringfügige apparative Änderungen bezüglich der im Y-Stück erzeugten Durch-

mischung und qualitative Unterschiede verschiedener Methylcellulosechargen einen Einfluß auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Sprühprodukte haben. Auf eine detaillierte Versuchsbeschreibung soll verzichtet werden, da für jede Komponente der Übergang von laminarer zu turbulenter Strömung nach

$$Re = \frac{u \cdot d}{\nu} \quad (Gl. 6)$$

Re = REYNOLDS-Zahl

u = Strömungsgeschwindigkeit

d = Durchmesser $F_0 = \pi \cdot r^2 = \pi \cdot \frac{d^2}{4}$

ν = kinematische Viskosität $\nu = \frac{\mu}{\delta}$

berechenbar ist. Die kritische REYNOLDS-Zahl, die einen Übergang von laminarer zu turbulenter Strömung kennzeichnet, liegt bei 2300 (84) und könnte von großtechnisch einsetzbaren Pumpensystemen erreicht werden.

Versuche, ein analoges Produkt mittels der von unserem Arbeitskreis (73) zur Darstellung von Digoxinsprüheinbettung aus methanolisch-wässrigem System verwendeten Dreistoffdüse herzustellen, entsprachen nicht den Erwartungen:

So fielen bei polarisationsmikroskopischer Betrachtung den isotropen Kugeln aufgelagerte anisotrope Bezirke auf (Abb. 30), die im Rasterelektronenmikroskop als Kristallnadeln erkennbar waren (s. Abb. 31).

Obwohl die Teilchengröße des Dreistoffdüsenproduktes der des Zweistoffdüsenproduktes entsprach und Partikel dieser Größenordnung röntgenamorph erscheinen können, zeigten sich bei der röntgendiffraktometrischen Untersuchung deutliche Reflexe. Gründe für dieses Verhalten bei Dreistoffdüsen dürften neben der niedrigen Kolloidkonzentration die

80 μm

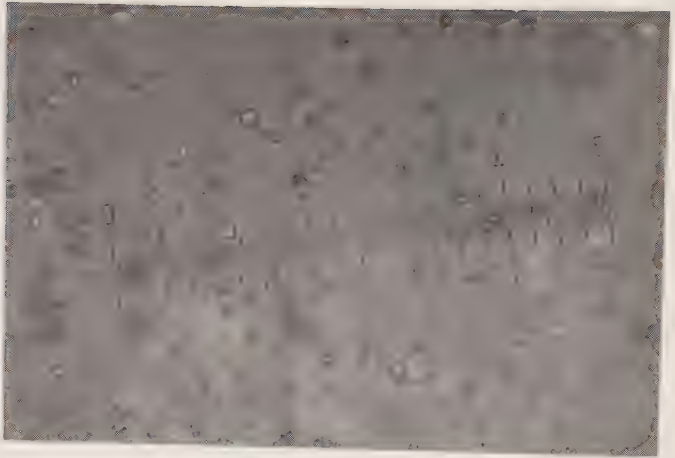


Abb. 30 Polarisationsmikroskopische Aufnahme des
Dreistoffdüsenproduktes



Abb. 31 REM-Aufnahme des Dreistoffdüsenproduktes
Vergrößerung: 1500-fach

zur Erzielung einer optimalen Dispersion zu geringe Vermischung beider Lösungen am Düsenaustritt sein.

Bei der Verwendung von Dreistoffdüsen zur Darstellung hochdosierter Sprühprodukte treten Probleme auf, die von unserem Arbeitskreis weiter untersucht werden. Aussichtsreich scheint bei einem solchen System die Kombination einer Wirkstofflösung in organischem Medium mit ausschließlich wasserlöslichen Polymeren (73).

5. Veränderungen des Verteilungszustandes durch andere Verfahren

5.1 Reduzieren der Partikelgröße durch Mikronisierung

Es ist seit längerem bekannt, daß durch Feinstmahlung von Griseofulvin (17,18,19,20,21,22) eine Verbesserung der Resorption erreicht werden kann, so daß auch die meisten Handelspräparate in Tablettenform mikronisierten Wirkstoff - d.h. Partikelgrößen $< 10 \mu\text{m}$ - enthalten. Zur Klärung der Frage, ob auch hier Phasenveränderungen auftreten können, wurde folgender Versuche durchgeführt:

Griseofulvin HOECHST wurde 10 bzw. 20 Minuten auf einer Retsch-Mikro-Schnellmühle gemahlen. Bei einer Mörsereinstellung von 42 UpM und einer Pistilleinstellung von 1800 UpM begann der Wirkstoff nach wenigen Minuten an den Werkzeugen zu kleben. Eine Steigerung der Umdrehungsgeschwindigkeit brachte keine wesentliche Verbesserung des Mahlvorgangs. Untersuchungen mittels Differentialthermoanalyse (Abb. 32) und Röntgendiffraktometrie (Abb. 33) zeigten nach dieser Behandlungsdauer ein nach wie vor kristallines Produkt mit Teilchengrößen von maximal $10 \mu\text{m}$.

Die Untersuchung des Lösungsverhaltens ergab Werte, die unter denen von kristallinem, gesprühten Griseofulvin (aus $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) lagen. Grund dafür ist die beim Mahlen stattfindende starke Agglomeration und Aggregation durch erhöhte Oberflächenenergie; daraus resultiert eine stärkere Van-der-Waals-Anziehung zwischen unpolaren Molekülen (27).

Somit ergibt sich die Notwendigkeit, einen inerten Hilfsstoff zur Verhinderung der Agglomeration zuzusetzen, wenn mit einer mechanischen Zerkleinerungseinrichtung gearbeitet wird. Diese Aussage wurde von YAMAMOTO et al. (33) bestätigt, die dem Wirkstoff beim Mahlen mikronisierte Cellulose zusetzten.

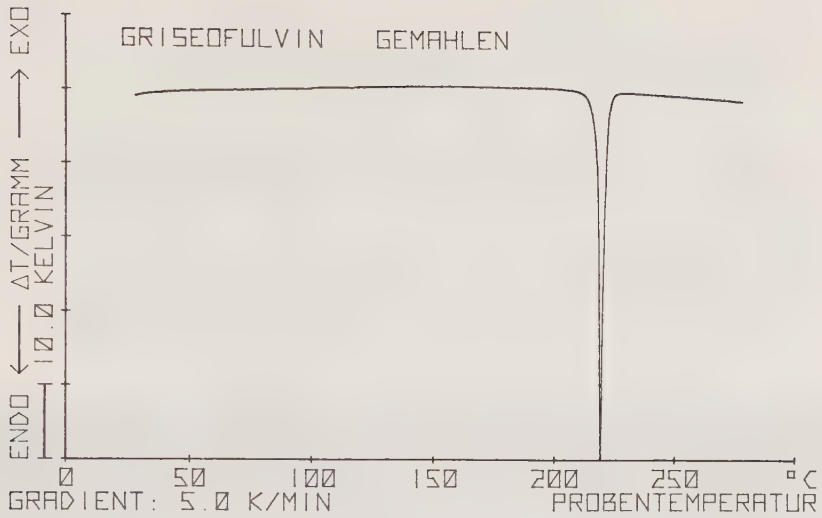


Abb. 32 DTA-Kurve

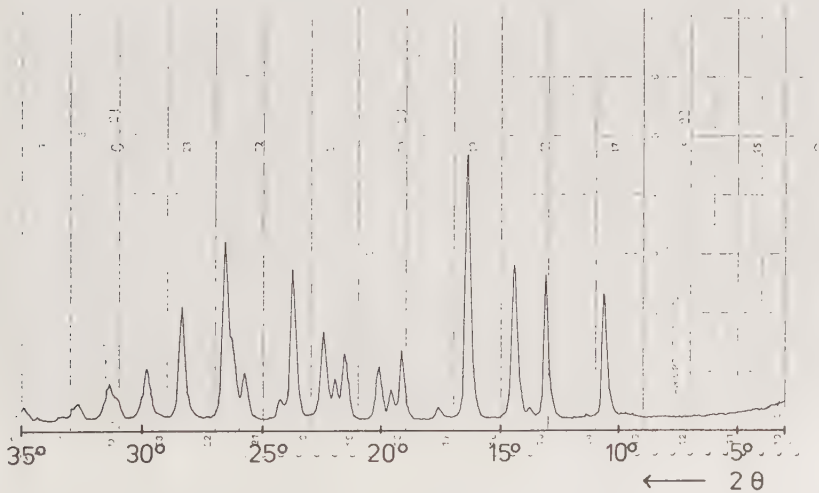


Abb. 33 Röntgendiffraktogramm von gemahlenem Griseofulvin

5.2 Darstellung von Schmelzeinbettungen

Eine Möglichkeit, die Partikelgröße auf ein Minimum zu reduzieren, sehen GOLDBERG et al. (86) in der Darstellung fester Lösungen, die z.B. durch geeignetes Abkühlen gemeinsamer Schmelzen von Wirk- und Hilfsstoff gewonnen werden. So erhält man Schmelzprodukte mit fein dispergiertem Arzneistoff.

Die Gewinnung solcher Produkte erfolgte durch Schmelzen von Griseofulvin/PÄG 6000-Mischungen im Verhältnis 50:50 und 25:75 und sofortiges Abkühlen mittels Eis-Kochsalz (< 1 Minute) bzw. flüssiger Luft (< 20 Sekunden).

Die im Mörtser zerkleinerten Schmelzprodukte zeigten ein gegenüber mikronisierter Ware erhöhtes Lösungsverhalten, dessen Verlauf dem trimeren Sprühprodukte ähnlich ist. Diese Erscheinung ist nicht überraschend, wenn man berücksichtigt, daß bei der Herstellung ein gewisser Anteil des Griseofulvins gelöst wird und daher in molekulardisperser Verteilung vorliegt. Beiden Methoden gemeinsam ist die sehr kurze Zeitspanne bei der Überführung des flüssigen in den festen Zustand.

Eine weitere Untersuchung war nicht sinnvoll, da zur Tablettenherstellung besser geeignete, hochdosierte Sprühprodukte günstigere in-vitro-Werte ergaben.

5.3 Darstellung von Wirkstoff-Hilfsstoff-Dispersionen durch Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer

NORNBERG und WERTHMANN (72) berichteten von hohen Übersättigungsraten schaumgetrockneten Digoxins.

Analog diesem Verfahren wurde aus chloroform/methanolischer Lösung ein Produkt hergestellt, das neben 70 Prozent Gri-seofulvin 20 Prozent Pluriol PE 6800[®] und 10 Prozent PÄG 6000 enthält.



Abb. 34

Gri/Pluriol[®]/PÄG 6000-70:20:10
REM-Aufnahme, Vergrößerung: 1650-fach

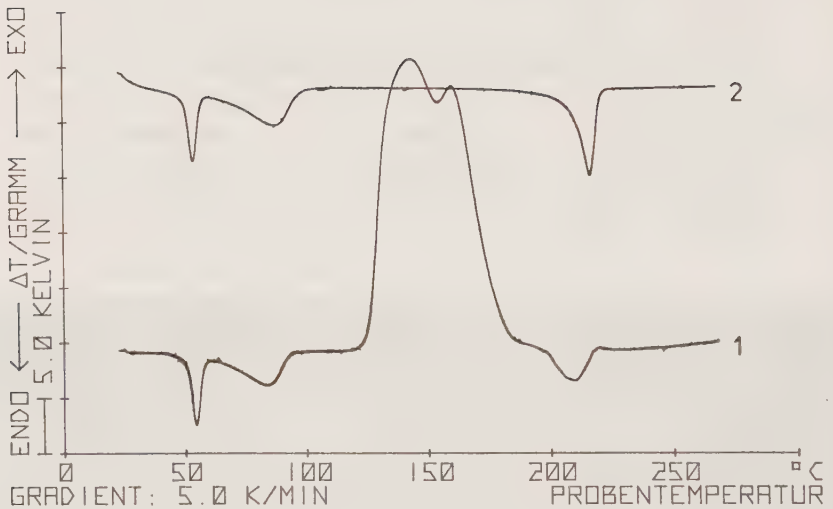


Abb. 35 DTA-Kurve
 Kurve 1: Luft
 Kurve 2: Vakuum

Der exotherme Peak der DTA-Kurve 1 in Luft (Abb. 35) bei 413 K deutet auf oxidative Zersetzung des Pluriolanteils und konnte durch Vergleich mit reinem Polymer bestätigt werden. Auffallend ist der zwischen 340 K und 393 K endotherme Kurvenverlauf, der das Vorliegen eines Solvates bedeuten könnte. Sollte, wie vermutet, das Lösungsmittel fest an den Wirkstoff gebunden vorliegen, dürfte unter vermindertem Druck der Lösungsmittelpeak nicht nach tieferen Temperaturen verschoben werden. Die Kurve 2 (Abb. 35) zeigt ein in diesem Temperaturbereich der Kurve 1 identisches Bild und bestätigt ebenso wie die TG-Kurve (Abb. 36) das Vorliegen eines Solvates.

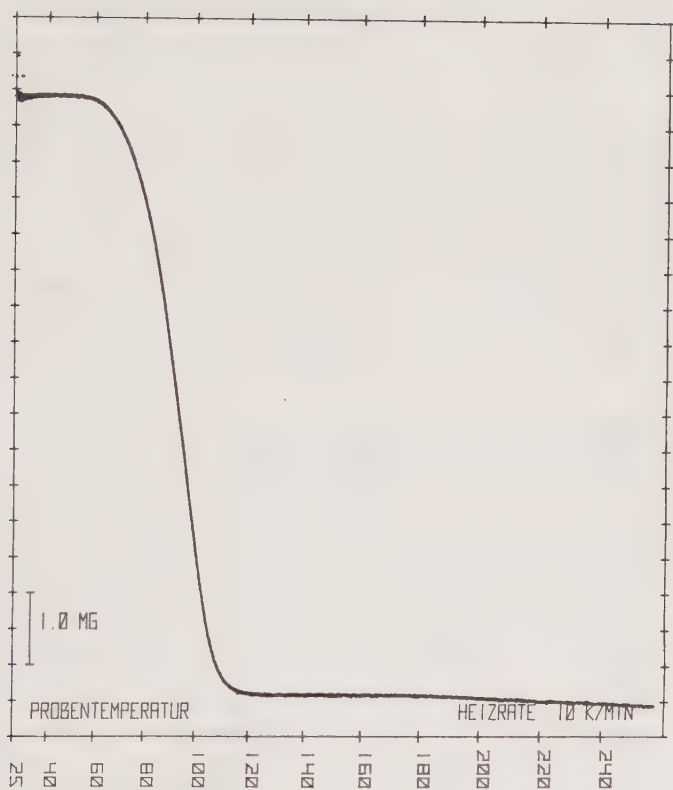


Abb. 36 TG-Kurve von Gri/Pluriol®/PAG 6000-70:20:10
E: 50 mg

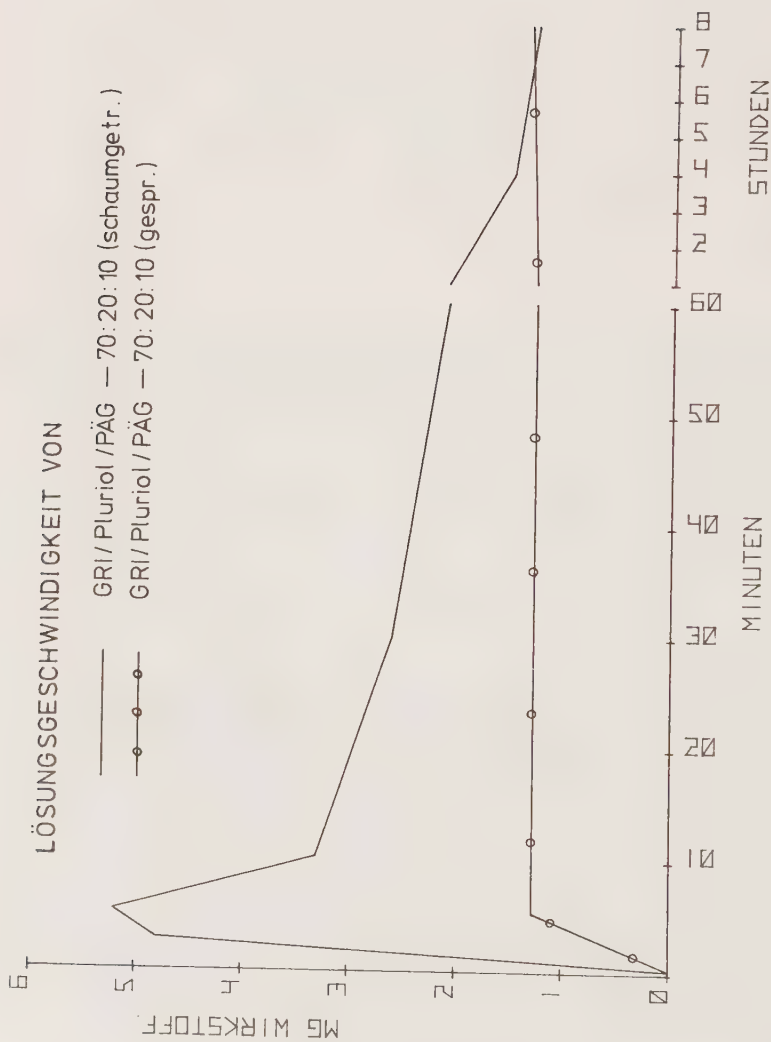


Abb. 37

Die Existenz eines Griseofulvin/Chloroform-1:1-Solvates wurde schon von SEKIGUCHI et al. (87) beschrieben.

MAYERSON und GIBALDI (88) untersuchten es und fanden ein schlechteres Lösungsverhalten als bei lösungsmittelfreiem Griseofulvin.

JUNGINGER (62) diskutiert, daß in chloroformhaltigen Lösungen von Griseofulvin und PVP 30 die Affinität des Wirkstoffs an Chloroform größer ist als zum Polymer. Beim Vorliegen eines Griseofulvin-Chloroform-Komplexes - 1:1 verfüge Griseofulvin über keine weiteren Bindungsmöglichkeiten zum Makromolekül, die eine molekulare Bindung des Wirkstoffs ans Polymer erlaubten. Im Verlauf seiner Untersuchungen zeigte ein solches Solvat ebenfalls schlechte Lösungseigenschaften.

Interessant ist deshalb die hohe Übersättigungsrate des durch Schaumtrocknung hergestellten Griseofulvin/Pluriol PE 6800®/PAG 6000-Solvates gegenüber einem Sprühprodukt analoger Zusammensetzung (Abb. 37).

Diese Beobachtung deckt sich mit einer von BATES et al. (89) beschriebenen Untersuchung, wonach ein Griseofulvin-Chloroform-Solvat bei vier Versuchspersonen eine höhere biologische Verfügbarkeit als lösungsmittelfreier Wirkstoff - nämlich zwischen 124 und 178 Prozent - erreichte.

Auf eine weitere Untersuchung möglicher Solvate wurde verzichtet, da ein Lösungsmittelrückstand vom Typ Chloroform/Methanol infolge hoher Toxizität in applizierbaren Formulierungen indiskutabel ist.

6. Zusammenfassung

Alle dargestellten Sprüh- und Schmelzerstarrungsprodukte zeichnen sich durch hohe Lösungsgeschwindigkeiten aus und ergeben übersättigte Lösungen.

Die höchste Übersättigungsrate zeigt ein röntgenamorphes Griseofulvin/MC K 11-Produkt mit 50 Prozent Wirkstoffanteil.

Eine Erhöhung des Arzneistoffgehalts auf 80 Prozent ist trotz schwacher Röntgenbeugungsreflexe nicht mit einem gravierenden Rückgang der Sättigungskonzentration verbunden.

MC K 11-Produkte weisen eine höhere Lösungsgeschwindigkeit als PVP-Produkt auf.

In trimeren Mischungen fallen die Sättigungskonzentrationen in der Reihenfolge: PAG 6000, Pluriol PE 6800[®], PPG 1025.

Röntgendiffraktometrisch erscheinen Gri/MC K 11-Produkte aus DMFA/Wasser bis zu einem Griseofulvinanteil von 80 Prozent amorph. Analoge Produkte aus Chloroform/Methanol zeigen nach Herstellung dagegen schwache Reflexe, die sich nach sechsmonatiger Lagerung nicht verstärken.

7. Biopharmazeutische Betrachtungen

Vor der Besprechung pharmakokinetischer Untersuchungen scheint es wichtig, die Bedeutung biopharmazeutischer Aspekte für die pharmazeutische, insbesondere auch die gale-nische Forschung klarzustellen.

Bei der Entwicklung von Arzneiformen werden heute in zunehmendem Maße Probleme diskutiert, die mit der Wirksamkeit von Arzneisubstanzen nach ihrer Applikation in Zusammenhang stehen. Die Beurteilung der Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus ihren Arzneiformen in-vitro sollte die Auswahl von Formulierungen mit guten Freisetzungsraten in-vivo erleichtern und als Basis dienen, diese miteinander zu korrelieren. Darüber hinaus lassen sich diese Auflösungs-tests zur Qualitätskontrolle heranziehen. Auch Veränderungen der Arzneistoffe während der in-vitro-Prüfung können Voraussagen über Zersetzungen in-vivo, welche die Bioverfügbarkeit beeinträchtigen können, erlauben.

Die Biopharmazie hat die Tendenz des Pharmazeuten geändert, sich selbst mit in-vitro-Untersuchungen - Stabilität, Qualitätskontrolle, chemische Analyse - zu isolieren. Die neue Entwicklung führt zum Bewußtsein, daß die Wirksamkeit eines Arzneistoffes nicht unwesentlich von Hilfsstoffen und Verfahren abhängt, die seine Freisetzung aus der Arzneiform in-vivo entscheidend beeinflussen können. Damit soll nicht behauptet werden, daß die älteren Anliegen der pharmazeutischen Technologie wie Stabilitätsbestimmung, Qualitätskontrolle und Arzneiformung weniger bedeutungsvoll sind. All diese Untersuchungen sind notwendig, ihre Ergebnisse müssen berücksichtigt und eingesetzt werden, um Geschwindigkeit und Ausmaß der Arzneistoffliberation voraussagen, korrelieren und kontrollieren zu können. Nur dadurch lassen sich Wirkungsdauer und Wirkungsstärke therapeutischer Effekte für die Behandlung von Krankheiten steuern (90).

Nach G. LEVY (91) kann für die Biopharmazie folgende Definition gelten: "Biopharmazie ist die Beziehung zwischen

den physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Pharmakons und seiner Arzneiform einerseits und den biologischen Wirkungen andererseits, die dieses Pharmakon in den verschiedenen Arzneistoffzubereitungen auszuüben vermag."

Es ist daher notwendig, daß weder bei pharmazeutisch-chemischen Entwicklungen noch in der pharmazeutischen Verfahrenstechnik auf pharmakokinetische Untersuchungen verzichtet wird.

7.1 Mechanismen der gastro-enteralen Resorption

Ein peroral applizierter Arzneistoff kann erst nach Passage verschiedener Membranen in den Blutstrom gelangen, um dort eine systemische Wirkung zu erzielen. Dazu muß er - sofern eine Absorption durch Pinocytose oder Cytopempsis ausgeschlossen ist - in gelöster Form vorliegen. Die geringe Wasserlöslichkeit des Antimykotikums Griseofulvin stellt diesbezüglich eine Limitierung dar.

Der Weg eines Arzneistoffes aus einer Arzneiform bis zum Ort seiner Wirkung verläuft in mehreren Schritten als dynamischer Prozeß.

Die Voraussetzung zur Resorption eines Wirkstoffes aus einer Formulierung ist dessen Liberation. Handelt es sich bei der Arzneiform z.B. um eine Tablette, geschieht die Freisetzung durch folgende, sich überlagernde Teilschritte:

- Zerfall in Granula, bzw.
- Desaggregation zu Pulverpartikeln,
- Lösung der freigelegten Wirkstoffteilchen durch die Gastrointestinalflüssigkeit (92).

Nach NOYES und WHITHNEY (93,94) besteht für die Auflösung einer Substanz in einem nicht reagierenden Lösungsmittel folgende Beziehung:

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot O \cdot (c_s - c) \quad (\text{Gl. 7})$$

$\frac{dc}{dt}$ = Auflösungs geschwindigkeit

k = Auflösungs geschwindigkeitskonstante, die von der Art des Lösungsmittels, der Temperatur, der Turbulenz und der Anwesenheit anderer Stoffe abhängt,

O = Oberfläche des ungelösten Feststoffes,

c_s = Konzentration einer gesättigten Arzneistofflösung,

c = Konzentration des Arzneistoffes im umgebenden Lösungsmittel zum Zeitpunkt t.

Die Geschwindigkeit dieses Prozesses ist abhängig von der Oberfläche und der Sättigungskonzentration des Wirkstoffs und kann durch galenische Maßnahmen beeinflusst werden.

Die Resorption bzw. Absorption eines Arzneistoffes aus dem Gastrointestinaltrakt stellt die Passage aus dem Magen oder Darmlumen in den Blutstrom dar (95).

Die Durchtrittsgeschwindigkeit wird nicht durch die gesamte Epithelzelle, sondern lediglich durch die Zellmembran oder Mikromembran, welche die Epithelzelle umgibt, bestimmt.

Die Grundstruktur der Zellmembranen besteht aus einer biomolekularen Lipoidschicht, die von einer Proteinhülle umgeben ist und polare, mit Proteinen ausgekleidete Poren aufweist. Es stehen zwei qualitativ sich prinzipiell unterscheidende Membranregionen für den Stoffdurchtritt zur Verfügung:

- A) Die Lipoid-Proteinmatrix für die Penetration lipophiler Stoffe
- und
- B) die Poren für die Penetration hydrophiler Stoffe.

In den meisten Fällen erfolgt der Substanzdurchtritt durch die beiden Membranabschnitte nach den Regeln einer einfachen Diffusion, d.h. die Geschwindigkeit ist proportional der Membranfläche A , dem Konzentrationsgradienten ($C_0 - C_1$) sowie der Mobilität der betreffenden Substanzen in der Membran (Diffusionskonstante D) und umgekehrt proportional der Membrandicke h . Die Absorption eines Arzneistoffes aus einem flüssigen Kompartiment in ein anderes flüssiges Kompartiment durch eine Membran kann nach NERNST in folgender Weise formuliert werden:

$$\frac{d M_0}{dt} = - \frac{DA}{h} \cdot (C_0 - C_1) \quad (Gl. 8)$$

$\frac{d M_0}{dt}$ = Masse des gelösten Arzneistoffes des äußeren Kompartiments, der durch die Membran in der Zeiteinheit diffundiert.

D = Diffusionskonstante

A = Membranfläche

h = Membrandicke

C_0 = Arzneistoffkonzentration im äußeren Kompartiment

C_1 = Arzneistoffkonzentration im inneren Kompartiment

Haben die Arzneistoffmoleküle den Blut- und Lymphstrom erreicht, beginnt die Distribution innerhalb des Blutkreislaufs. Da aber die speziellen Rezeptoren für die meisten Arzneistoffe im Gewebe liegen, erfolgt ein Weitertransport über den Interzellularraum in die Zellen (95), der unabhängig von der Art der Wirkstoffzufuhr ist.

7.2 In-vivo-Untersuchung eines röntgenamorphen Gri/MC K 11-Sprühproduktes

Vor Beginn der ersten Resorptionsstudie mußte geklärt werden, ob Interaktionen zwischen Wirkstoff und Kolloid stattfinden. Die Untersuchung erfolgte nach dem Prinzip der Gleichgewichtsdialyse in einer von GERST (96) beschriebenen dreiteiligen Dialysierkammer. Kompartiment A und B werden dabei mit Hilfsstoff- bzw. Wirkstofflösung* gefüllt, Kompartiment C enthält - zur Gleichgewichtseinstellung - Wasser.

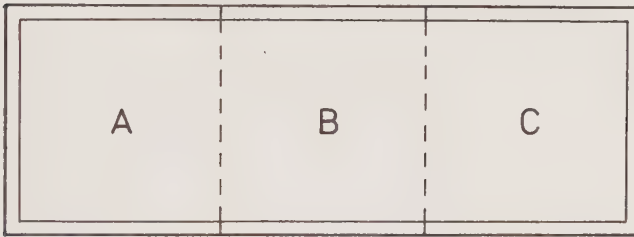


Abb. 38 Schematische Darstellung der Dialysierzelle

A enthält Hilfsstofflösung

B enthält Griseofulvinlösung

C enthält destilliertes Wasser.

* Ansatz:

125 mg Griseofulvin/100 ml Wasser

125 mg MC K 11/100 ml Wasser, analog dem Wirkstoff-Hilfsstoff-Verhältnis in einer Gri/MC K 11- 50:50-Einbettung.

Die drei Kammern trennen Cellulose-Membranen, deren Poren zwar eine Diffusion des Wirkstoffs zulassen, für den Hilfsstoff jedoch unpassierbar sind. Die Dialyse erfolgte über drei Tage bei einer Wasserbadtemperatur von 310 K. Die spektralphotometrisch bestimmte Wirkstoffkonzentration in den drei Zellen zeigte eine äquivalente Verteilung zwischen A, B und C und schloß somit assoziative oder sorptive Wechselwirkungen aus.

Für Arzneistoffe mit einer Löslichkeit von unter 0,3 Prozent (z.B. Griseofulvin) kann die in-vivo-Auflösungsgeschwindigkeit den geschwindigkeitskontrollierenden Parameter für den gesamten Absorptionsprozeß darstellen (95).

Die Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit solcher Substanzen hängt weitgehend von deren Kristallstruktur und Ordnungs- und Verteilungszustand ab. Verschieden kristalline Zustände besitzen verschiedene freie Energien. Sie unterscheiden sich unter anderem in ihren Schmelzpunkten, Schmelzwärmen, Dampfdrucken, Dichten und vor allem in ihren Lösungseigenschaften. Der energiereichste und zugleich instabilste Zustand wird von einem amorphen Stoff erreicht. Nach MILOSOVICH (97) sind sowohl die erhöhte Resorptionsgeschwindigkeit als auch die physikalische Instabilität Funktionen erhöhter Löslichkeit des metastabilen Zustandes.

Novobiocin z.B. ist in kristallinem Zustand so schwer löslich, daß erst durch Einsatz der amorphen Substanz therapeutische Blutspiegel erreicht werden (98).

Unter diesen Aspekten sollte die Eignung der dargestellten Sprühprodukte im Hinblick auf eine mögliche Dosissenkung pharmakokinetisch getestet werden.

Nachdem sich in zahlreichen Untersuchungen des Lösungsverhaltens - durch Verwendung verschiedener Modelle - eine Gri/MC K 11-Sprüheinbettung im Verhältnis 50:50 mit einem Übersättigungsquotienten von 20,6 (bestimmt zum Zeitpunkt maximaler Konzentration) als besonders gut erwiesen hatte, sollte anhand dieses Produktes die mögliche Optimierung

der Bioverfügbarkeit von Griseofulvin am Kaninchen getestet werden.

Sicherlich war ein Präparat mit einem so hohen Anteil an Methylcellulose für eine spätere Tablettierung wenig geeignet; es hätte jedoch - bei negativem Resultat der in-vivo-Versuche - eine eindeutige Aussage über die Nicht-Einsatzfähigkeit derartiger Sprühprodukte zugelassen. Höher dosierte Formulierungen würden dann auf jeden Fall ausscheiden und eine Verbesserung der biologischen Verfügbarkeit hätte mit anderen galenischen Maßnahmen erfolgen müssen.

Eine Gabe von 50 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht in Form der Gri/MC K 11-50:50-Sprüheinbettung erfolgte als Suspension in 25 ml Wasser - die unmittelbar vor der Applikation bereitet wurde - mittels Schlundsonde, die mit zweimal 10 ml Wasser gespült wurde. Vergleichend wurden 50 mg/kg mikronisiertes Griseofulvin HOECHST im cross-over getestet. Es standen acht Hauskaninchen mit einem Gewicht zwischen 2,75 kg und 4,75 kg zur Verfügung, denen 24 Stunden vor Versuchsbeginn das Standardfutter* entzogen wurde. Die Fütterung wurde 12 Stunden nach Applikation wieder aufgenommen; während der gesamten Zeit hatten die Tiere freien Zugang zu Wasser.

Die Serumanalyse erfolgte spektralfluorometrisch** nach der Methode von SHAH et al. (99), modifiziert für kleine Proben von CARRIGAN und BATES (100).

Aufarbeitung: Extraktion mit Äther, Aufnahme in Methanol-Wasser (1:1, V:V), Reinigung mit n-Hexan.

Anregung: 295 nm; Emission: 425 nm (unkorrigiert), 1 cm Quarzküvetten, Eichkurve.

* Altromin-Kaninchenfutter zur Haltung

** Zweistrahl-Spektralfluorometer der Fa. KONTRON, Typ MK 1

Die Ergebnisse der in-vivo-Studie sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt. Sie zeigen die Serumkonzentrationen in $\mu\text{g/ml}$ Serum in Abhängigkeit zur Zeit, sowie die Mittelwerte aus fünf Versuchen mit 50 mg/kg mikronisierter Substanz und die Mittelwerte aus sieben Versuchen mit einer 50 mg/kg Griseofulvin entsprechenden Menge Sprüheinbettung (s. Tabelle 7 und 8).

Tabelle 7: Griseofulvin-Blutspiegel nach oraler Gabe von 50 mg Wirkstoff/kg

Darreichungsform: Gri kristallin							
Tier	1	2	4	6	8	12	24 (Std)
1	-	1,65	1,3	-	0,95	0,5	1,05
4	0,9	1,37	0,88	0,87	0,95	-	0,4
6	1,0	3,3	2,5	0,6	1,0	-	1,15
7	0,36	0,8	1,7	0,2	0,65	-	0
9	0,04	0,04	0,36	0,06	0,13	-	0,04
Mittelwert	0,57	1,34	1,35	0,43	0,73	(0,5)	0,52 ($\mu\text{g/ml}$)
$x_{\min}$	0,04	0,04	0,36	0,06	0,13		0
$x_{\max}$	1,0	3,3	2,5	0,87	1,0		1,15

Tabelle 8

Darreichungsform: Gri/MC 50-prozentige Sprüheinbettung							
Tier	1	2	4	6	8	12	24 (Std)
1	0,75	0,14	7,35	5,25	3,25	-	1,6
2	1,5	2,5	4,75	0,95	0,85	-	1,1
3	1,3	0,84	3,35	2,27	2,5	-	-
4	0,8	1,5	2,65	2,04	1,65	-	1,06
5	2,0	2,7	4,8	1,7	1,6	1,6	-
7	2,1	2,15	2,6	2,45	2,25	1,85	0,15
9	0,95	2,2	3,35	1,8	1,1	2,3	0
Mittelwert	1,34	1,71	4,12	2,35	1,88	1,9	0,78 (µg/ml)
x _{min}	0,75	0,14	2,6	0,95	0,85	1,6	0
x _{max}	2,1	2,7	7,35	5,25	3,25	2,3	1,6

Ferner wurden der Vertrauensbereich der maximalen Blutspiegelwerte bei 95 Prozent statistischer Sicherheit (Tabelle 9) und die Flächenquotienten (AUC) der im cross-over getesteten Tiere ermittelt (Tabelle 10).

Tabelle 9: Vertrauensbereich der maximalen Blutspiegelwerte bei 95 % statistischer Sicherheit (zeitunabhängig)

Produkt	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	μ_{oben}	μ_{unten}
1) Gri kristallin (5 Versuche)	1,67	0,36	3,3	3,48	-0,14
2) Gri/MC Einbettung (7 Versuche)	4,16	2,6	7,35	7,36	0,96

Tabelle 10: Flächenquotienten der Blutspiegelkurven von im cross-over getesteten Tieren
Zeit: 0 bis 24 Stunden; Flächenauswertung durch Planimetrieren

Tier	Gri kristallin	Einbettung	$Q \frac{\text{Einbettung}}{\text{Gri kristallin}}$
	Skalenteile $\hat{=}$ cm ²	Skalenteile $\hat{=}$ cm ²	
1	100 $\hat{=}$ 50 (2)	290 $\hat{=}$ 145 (1)	2,9
4	68,9 $\hat{=}$ 34,45 (1)	141,6 $\hat{=}$ 70,8 (2)	2,05
7	44,2 $\hat{=}$ 22,1 (2)	148,6 $\hat{=}$ 74,3 (1)	3,3
(9	10,1 $\hat{=}$ 5,05 (1)	95,0 $\hat{=}$ 47,5 (2)	9,4)
		Mittelwert (ohne Tier 9):	2,8
Mittel- werts- kurven	72,3 $\hat{=}$ 36,15	176,02 $\hat{=}$ 88,01	2,4

(1) = erster Versuch

(2) = zweiter Versuch

Die Maxima beider Blutspiegelkurven erscheinen zwei bis vier Stunden nach Applikation, wie es auch von anderen Autoren beschrieben wird (26,101). Die Sprüheinbettung zeigt eine deutlich erhöhte Blutspiegelkurve gegenüber der mikronisierten Substanz (Abb. 39) bei gleicher applizierter Wirkstoffmenge. Ausgedrückt als Flächenquotient beträgt das Verhältnis Einbettung zu kristalliner Substanz 2,4.

Zur Behandlung einer TINEA CAPITIS-Infektion beim Menschen werden Griseofulvin Blutspiegel von über 1 $\mu\text{g/ml}$ gefordert (102). Vorausgesetzt, ein Vergleich der Resorptionsverhältnisse beim Kaninchen mit denen beim Menschen ist zulässig, erscheint die Verabreichung eines derartigen Sprühproduktes als sinnvoll, wobei sogar eine Dosissenkung möglich erscheint. Die Gri/MC K 11-Sprüheinbettung überschreitet den therapeutischen Wert bereits nach der ersten Stunde und sinkt erst nach 24 Stunden deutlich darunter. Das unbehandelte, mikronisierte Griseofulvin dagegen erreicht den therapeutischen Blutspiegel erst nach knapp zwei Stunden, um zwischen vier und sechs Stunden schon wieder einen deutlichen Abfall zu zeigen (Dauer des therapeutischen Blutspiegels: 4 Stunden). Das bedeutet also, daß eine Präparation auf der Grundlage der Sprüheinbettung nicht nur deutlich erhöhte Maxima, sondern auch eine Wirkungsverlängerung - bezogen auf die therapeutische Blutspiegelkonzentration - bei gleicher Applikationsmenge erzielen kann (Dauer des therapeutischen Blutspiegels bei Gri/MC K 11-50:50: über 12 Stunden).

Ein detailliertes Protokoll der hier beschriebenen Versuche wurde bereits veröffentlicht (103).

Die günstigen Ergebnisse dieser in-vivo-Studie gaben Anlaß, weitere Untersuchungen mit durch Zerstäubungstrocknung gewonnenen Produkten durchzuführen.

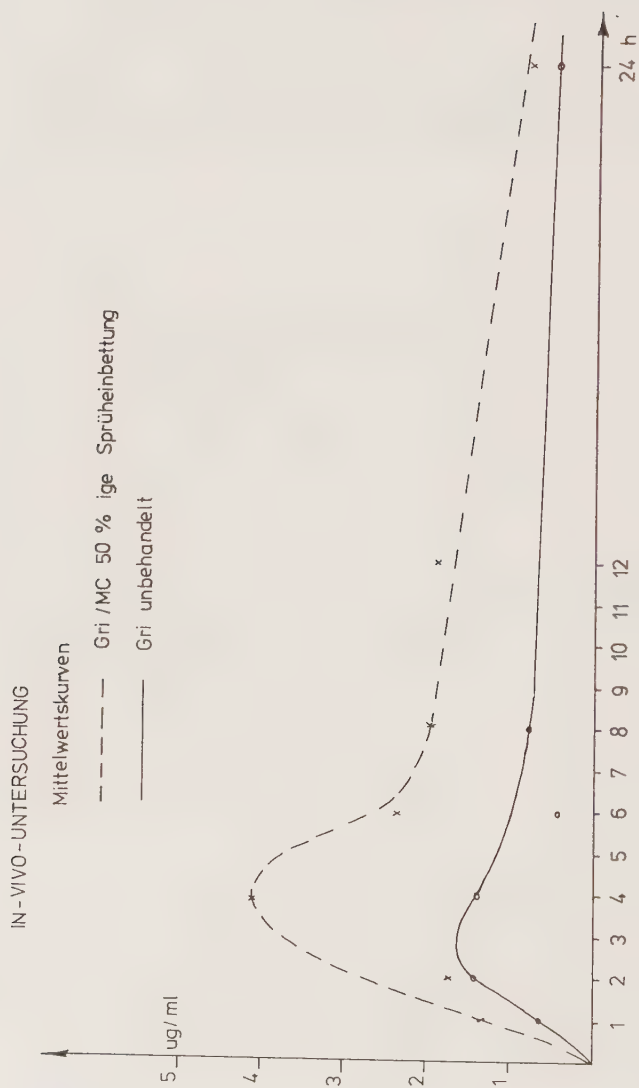


Abb. 39

8. Überlegungen zur Applikationsform

Betrachtet man die Behandlungsdauer einer Nagelmykose, die oft über Monate hinaus die Einnahme eines Griseofulvinpräparates erfordert, ehe die geschädigten Erreger durch Erneuerung der Nägel eliminiert sind und die Krankheitsursache beseitigt ist, und informiert man sich über dosisabhängige Nebenwirkungen - z.B. Störungen des Magen-Darm-Traktes - und den hohen Preis des eingesetzten Wirkstoffes, würde eine Darreichungsform mit reduzierter Griseofulvindosis einen Fortschritt in der systemischen Mykosetherapie darstellen. Ziel der folgenden Untersuchungen war es, eine Tablettenformulierung zu entwickeln, die bei Einsatz etwa der halben Wirkstoffmenge analoge Bioverfügbarkeit wie die im Handel befindlichen Präparate erreicht.

Ausgehend von einer Übersättigungsrate von 4,1 (nach 30 min) der 50 proz. Sprüheinbettung konnte angenommen werden, daß ein Zerstäubungstrocknungsprodukt mit 80 Prozent Wirkstoffanteil ($Q = 4,24$ nach 30 min) möglicherweise ähnliche in-vivo-Werte erreichen könnte. Eine Erhöhung von 50 auf 80 Prozent würde sich auch bei der Weiterverarbeitung zu Tabletten günstig auswirken, da die Verklebungstendenz des Methylcelluloseäthers abgeschwächt und die Freisetzung erleichtert werden würde.

Warum wollte man nicht auf eine andere, galenisch unkompliziertere Darreichungsform ausweichen? Die Darstellung einer Suspension sollte unterlassen werden, da Mykosepatienten häufig Arbeiter und Bauern sind (104), denen bei einer sich über Monate erstreckenden Behandlungsdauer eine täglich mehrmalige Einnahme eines Löffels Saft nicht zugemutet werden kann. Die Verarbeitung zur Kapsel - einer recht eleganten aber auch aufwendigen und kostenintensiven Zubereitung - wurde u.a. wegen möglicher Interaktionen von Wirkstoff/Polymer und Kapselwand unterlassen.

Es ist bekannt, daß Tabletten mit einem Gehalt von über zehn Prozent Methylcellulose eine erhöhte Zerfallszeit

aufweisen. Bei allen bezüglich der Übersättigungsquote interessanten Mischungen war jedoch - sollte nicht auf eine auch optisch ansprechende, relativ kleine Tablette verzichtet werden - eine schlechte Prognose zu erwarten. Die relevanten Mischungen, die neben 80 Prozent Griseofulvin noch ein oder mehrere Polymere enthielten, würden bei einem Tablettengewicht von ca. 200 mg und einem Wirkstoffgehalt von 62,5 mg noch ca. 8 Prozent Methylcellulose enthalten.

8.1 Entwicklung einer Tablettenrezeptur

Aus der Vielzahl der dargestellten Muster boten sich neben 50 proz. Sprüheinbettungen in MC K 11 und PVP, die aus genannten Gründen für eine Weiterverarbeitung nicht in Frage kamen, bemerkenswerterweise bestimmte Kombinationen trimerer Gemische an. So wäre vorzugsweise bei den PAG 6000, PPG 1025 und auch Pluriol PE 6800® enthaltenden Präparationen ein positiver Einfluß auf das Verhalten einer daraus hergestellten Tablette zu erwarten gewesen. Die benetzungsfördernden Eigenschaften dieser Polymeren und die im Gegensatz zu Methylcellulose geringere viskositätserhöhende Wirkung sollten die Verklebungstendenz abschwächen können.

Bei wiederholten DTA- und röntgendiffraktometrischen Untersuchungen zeigte sich durch einen 10 proz. PAG 6000 und PPG 1025 Anteil jedoch, daß solche Sprüheinbettungen empfindlich gegenüber Lagerbedingungen und Feuchtigkeit waren und daß deshalb mit einer Einbuße des primär positiven Lösungsverhaltens - infolge Rekristallisation - gerechnet werden mußte.

Günstiger waren die Verhältnisse bei einer Zusammensetzung Gri/MC K 11/Pluriol PE 6800® - 80:15:5, deren Tablettierverhalten im Vergleich mit der einfachen Zubereitung Gri/MC K 11 - 80:20 getestet werden sollte.

Alle dargestellten Sprühprodukte stellten voluminöse, zur Adhäsion und Agglomeration neigende Pulver mit unbefriedigenden Fließeigenschaften dar. Bei der Tablettierung war

folglich mit Schwierigkeiten des Füll- und Preßvorgangs und daraus resultierend mit starken Schwankungen der Komprimat-Einzelgewichte zu rechnen.

Es war daher zwingend notwendig, eine Rezeptur mit einem hohen Anteil des 80 proz. Sprühproduktes, die möglichst auch auf den heute gebräuchlichen Rotationsschnellläufern mit guter Gewichtseinheitlichkeit verpreßt werden kann, zu entwickeln.

Zur Einsparung von Griseofulvin im Rahmen der Tablettierungsversuche im Technikumsmaßstab wurde zunächst eine Sprüheinbettung entsprechend Gri/MC K 11/Pluriol PE 6800®-80:15:5 unter Verwendung des Modell-Wirkstoffes Salicylsäure dargestellt. Die Herstellungsmethode kann der schematischen Abbildung (Abb. 40) entnommen werden.

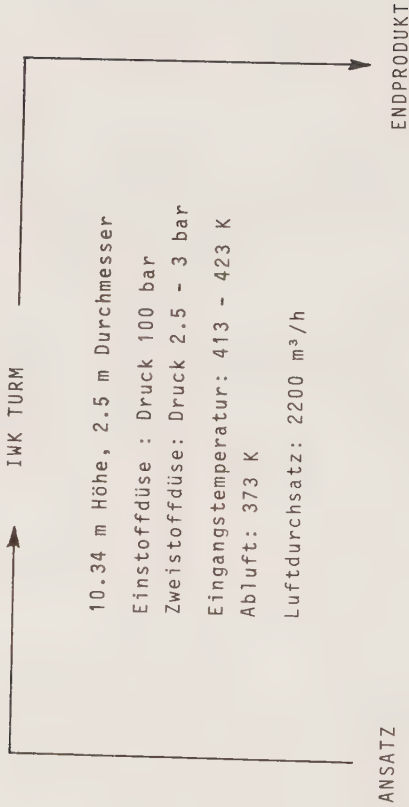
Das gemeinsame Versprühen von Salicylsäure mit Methylcellulose und Pluriol PE 6800® aus dichlormethan-methanolischer Lösung bereitete Schwierigkeiten, da im Verlauf des Trocknungsprozesses Salicylsäureverluste auftraten. Das erhaltene Produkt hatte folgende Zusammensetzung (Gehaltsbestimmung siehe Anhang):

Salicylsäure	65 T
MC K 11	22 T
Pluriol PE 6800®	13 T

Die Eigenschaften des Modellsprühproduktes bezüglich Böschungswinkel (62^0) und Schüttgewicht (0,078 g/ml) entsprachen etwa denen anderer Sprühprodukte, so daß die beabsichtigten Tablettierungsversuche mit dieser Substanz - zumindest hinsichtlich der Tablettiereigenschaften - sinnvoll und zweckmäßig erschienen.

Bei der Verpressung von Sprüheinbettungen verbietet sich im allgemeinen die Herstellung von Feuchtgranulaten, da

SUBLIMATION REINER SALICYLSÄURE



ANSATZ

48 kg Salicylsäure 80 T
 9 kg MC - K 11 15 T
 3 kg Pluriol PE 6800® 5 T
 in 220 l Dichlormethan/Methanol

7 / 3 gelöst

verdünnt mit 200 l Lösungsmittel

Salicylsäure

MC - K 11

Pluriol PE 6800®

d_{max}: 80 Micrometer

Ausbeute: 44 %

Schüttgewicht: 0.078 g/ml

65 T

22 T

13 T

durch Einwirkung von Wasser oder organischen Lösungsmitteln eine zumindest partielle Auskristallisation des Wirkstoffs oder andere physikalische Veränderungen befürchtet werden müssen. Zur Festlegung der erforderlichen Menge Salicylsäure-Modell-Sprühprodukt pro Tablette wurden folgende Überlegungen - basierend auf Griseofulvin-Sprühsubstanzen - angestellt:

Der Übersättigungsquotient hatte bei einer Mischung von Gri/MC K 11/Pluriol PE 6800[®] - 80:15:5 nach 30 Minuten 2,19 betragen. Es sollte also bei einer Wirkstoffreduktion um ein Drittel mit analogen Freigabewerten wie bei einem Handelspräparat gerechnet werden können. Der Gehalt an Sprühprodukt in einer 200 mg Tablette würde dann betragen:

Griseofulvin	83,04 mg	≈	41,52 %
MC K 11	15,57 mg	≈	7,785 %
Pluriol PE 6800 [®]	5,19 mg	≈	2,595 %
	103,8 mg	≈	51,9 %

Es war empfehlenswert und zweckmäßig, die ersten orientierenden Versuchspressungen mit einer wirkstofffreien Tablettenmischung durchzuführen. Für die Preßversuche stand damals eine mit 8 mm flachen Stempeln ausgerüstete Exzenterpresse zur Verfügung. Das Tablettengewicht wurde - bei gleichbleibenden prozentualen Methylcellulose- und Pluriol[®]-Anteilen - wegen des relativ geringen Tablettendurchmessers auf 150 mg eingestellt.

Die Grundrezeptur wurde nach einem für direktverpreßbare Massen empfohlenen Modell aufgestellt (105).

Wirkstofffreie Mischungen:

Tablettengewicht : 150 mg
 Stempeldurchmesser: 8 mm/flach
 Leistung : 30 Hub/min

<u>Rezeptur I:</u>	MC K 11, gesprüht	7,785 %
	Pluriol PE 6800 [®]	2,595 %
	Magnesiumstearat	1 %
	Aerosil 200 [®]	1 %
	Tablettierhilfsmittel K	7 %
	Carboxymethylstärke (CMS)	2 %
	Lactose	ad 100 %

Aus Rezeptur I resultierten bei ausreichender Gewichtseinheitlichkeit und Härte ($\bar{x}$ = 38 N) Komprimat, deren Zerfallszeit in der ERWEKA-Apparatur (310 K, Inkubationsmedium Wasser) bei fast 14 Minuten lag.

<u>Rezeptur II:</u>	MC K 11, gesprüht	7,785 %
	Pluriol PE 6800 [®]	2,595 %
	Magnesiumstearat	1 %
	Aerosil 200 [®]	1 %
	Tablettierhilfsmittel K	5 %
	CMS	2 %
	Lactose	ad 100 %

Die Reduktion des Bindemittelanteils - Tablettierhilfsmittel K - zeigte bei gleichbleibenden Werten der Bruchfestigkeit nur eine unwesentliche Zerfallsverbesserung: 12 Minuten.

Bei der Hydratation mit Wasser wurde die Tablettenoberfläche klebrig; daraus folgt, daß die Kombination von einem hohen Anteil Methylcellulose mit dem stark quellenden Sprengmittel CMS eine Inhibierung des Desintegrationsprozesses bewirken mußte. Ein ausreichend aktives Sprengmittel sollte insbesondere im vorliegenden Problemfall folgende Anforderungen erfüllen:

- Starke Wasseraufnahmefähigkeit unter Entwicklung eines hohen Quelldruckes
- Geringe Löslichkeit
- Schwaches Schleimbildungsvermögen
- Hohe Bindewirkung im Komprimat bzw. keine Beeinträchtigung der mechanischen Widerstandsfähigkeit
- Gute Fließ- und Preßeigenschaften
- Keine Wechselwirkung mit Wirk- und Hilfsstoffen (106).

Diese Parameter wurden von kreuzvernetzten, unlöslichen Homopolymeren des N-Vinyl-2-Pyrrolidons (PVPP), die aus N-Vinylpyrrolidon und Divinylkomponenten als Vernetzer gewonnen werden, nahezu ideal erfüllt. Sie sind gut hydratisierbar, jedoch auf Grund ihrer hohen Molekulargewichte und Netzstruktur in Wasser unlöslich. Sie besitzen gute Preß- und Bindeeigenschaften (107).

Rezeptur III:

MC K 11, gesprüht	7,785	%
Pluriol PE 6800 [®]	2,595	%
Magnesiumstearat	1	%
Aerosil 200 [®]	1	%
Tablettierhilfsmittel K	7	%
a) Sprengmittel PVPP	2	%
b) Sprengmittel PVPP	3,5	%
c) Sprengmittel PVPP	5	%
Lactose	ad 100	%

Sprengmittelkonzentration Kollidon CL [®] fein (PVPP)	Zerfall, ERWEKA (310 K/Wasser)
a) 2 %	8 min
b) 3,5 %	1 min 25 sec
c) 5 %	1 min 15 sec

Analog wurde Polyplasdone XL[®] getestet; es zeigte gleich gute Zerfallszeiten bei höherer Bruchfestigkeit. Somit erwies sich dieser neue Sprengmitteltyp als vorzüglich geeignet, in kolloidhaltigen Tabletten gute Desintegrationswerte zu liefern. Auch die übrigen Kennzahlen gaben keinen Anlaß zur weiteren Verbesserung der Rezeptur.

8.2 Verpressung voluminöser Massen auf einem Rotationsschnellläufer

Durch Hilfsstoffe oder Zwischenprodukte wird mitunter infolge des voluminösen Charakters eine gravierende Verschlechterung der Tablettiereigenschaften von Pulvermischungen und Granulaten beobachtet. Im Rahmen der galenischen Forschung sollten bereits nach Möglichkeit praxisbezogene Herstellungsmethoden - wie die Verpreßbarkeit von Problem Massen auf Rotationsschnellläufern - berücksichtigt werden. Dadurch soll vermieden werden, nur physikalisch-chemische und biopharmazeutisch relevante Aspekte bei der Entwicklung von Arzneiformen zu berücksichtigen. Spätere, maschinentechnisch notwendige Änderungen bezüglich der Vorbehandlung des Preßgutes würden u.U. eine Beeinträchtigung des therapeutischen Wertes zur Folge haben.

Die Salicylsäure/MC K 11/Pluriol PE 6800[®]-Sprüheinbettung wurde in Tabletten mit einem Gesamtgewicht von 200 mg inkorporiert. Der Anteil der Sprüheinbettung betrug 103,8 mg.

Rezeptur IV:

Sprüheinbettung	51,9 %	103,8 mg
(Salicylsäure: MC K 11:Plurion [®])		
65,4 : 22,3 : 12,3		
Magnesiumstearat	1 %	2,0 mg
Aerosil 200 [®]	1 %	2,0 mg
Tablettierhilfsmittel K	7 %	14,0 mg
Kollidon CL [®] fein	3,5 %	7,0 mg
Lactose	35,6 %	71,2 mg
		200,0 mg

Kennzahlen des Preßgutes:Böschungswinkel = 54°

Schüttgewicht 0,286 g/ml

Stampfgewicht 0,397 g/ml

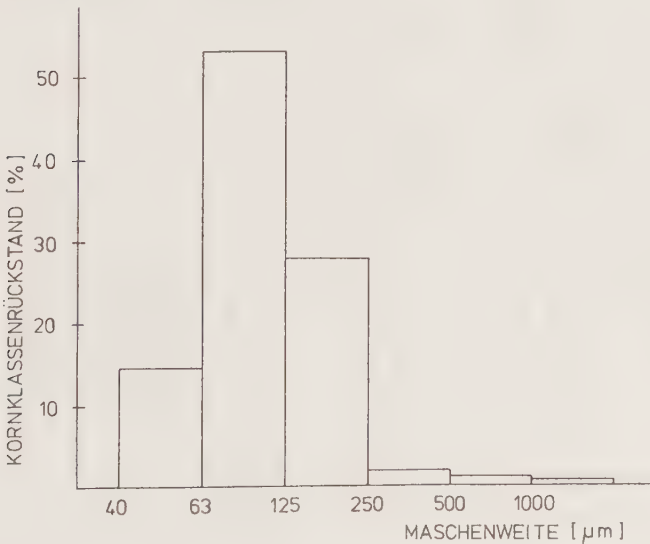


Abb. 41

Histogramm der Korngrößenverteilung

Betrachtet man z.B. den Böschungswinkel als Kriterium für die Fließeigenschaften von Pulvermischungen, müßte auf Grund des hohen Wertes mit Problemen bei der Füllung und Dosierung während des Verpressens gerechnet werden.

Die Pulverbestandteile wurden in Ansätzen zu 5 kg gesiebt (Sieb 4 - DAB 7) und in einem Lödige-Mischer von 20 l Fassungsvermögen bei 75 UpM 10 Minuten lang gemischt.

Preßparameter:

Tablettenmaschine: Schnellläuferpresse Fette P 2000

Anzahl der Preßwerkzeuge: 43

Stempel: 9 mm flach, facettiert

Fülltrichter mit fingerförmigem Abstreifer (3 UpM)

Fill-o-matic Einrichtung (67 UpM)

12-er Füllkurve

Vordruck: Max. 500 N

Hauptdruck: 8 kN

Matrizentischdrehzahl: 30, 60, 100 UpM

Bei höheren Tourenzahlen mußte durch Nachregeln der Fülltiefe die Gewichtskonstanz der Preßlinge korrigiert werden.

Eine Übersicht über die kritischen Tablettenkennzahlen wie s_{rel} , Bruchfestigkeit, Abrieb und Zerfall zeigt Tabelle 11.

Auffallend sind die guten Ergebnisse bei 60 und 100 Umdrehungen des Matrizentisches. GERST (109) hatte 1976 ähnlich schlechthfließende Massen verpreßt und ein Verdichten der Pulvermischung im Füllschuh bei hoher Rotationsgeschwindigkeit des Schnellläufers festgestellt. Die vorliegenden positiven Daten sind u.a. auf die inzwischen erfolgte Änderung der Rührflügelfülleinrichtung sowie die im Fülltrichter installierte Schikane zurückzuführen.

Partiell granulierten Bestandteile hatten auf das Tablettenverhalten keinen zusätzlich fördernden Einfluß.

Tabelle 11: Tablettenkennzahlen

Pulvermischung:

Tisch (UpM)	Gewicht (mg)	Bruchfestigkeit ERWEKA (kp)	Abrieb %	Zerfall ERWEKA - 310 K (min)
30	$\bar{x} = 200,59$ $s = 1,447$ $s_{rel} = 0,72$	$\bar{x} = 2,1$	0,18	1,55 - 2,5
60	$\bar{x} = 201,84$ $s = 2,51$ $s_{rel} = 1,25$	$\bar{x} = 1,8$	0,18	5,0 - 6,45
100	$\bar{x} = 203,34$ $s = 1,834$ $s_{rel} = 0,9$	$\bar{x} = 1,5$	0,09	2,4 - 3,5

Häufig werden moderne Rotationsschnellläufer nicht bis zu ihrer maximalen Leistungsfähigkeit betrieben. Daher war es überraschend, daß schlecht fließende, voluminöse Sprühprodukte unter den erarbeiteten Bedingungen und den apparativen Schikanen auch ohne besondere Granulationstechniken bis zur vollen Kapazität eines Rotationsschnellläufers verpreßbar sind. Die Tablettenkennzahlen entsprechen noch bei 100 UpM $\approx$ 258 000 Tabletten pro Stunde den Anforderungen.

8.3 Weitere Dosisreduzierung

Die günstigen Resultate dieses Modell-Sprühproduktes ermutigen zu einer weiteren Dosisreduzierung auf 62,5 mg durch Verarbeiten einer Gri/MC K 11-80:20-Mischung mit einem in-vitro-Obersättigungsquotienten von 4,24 (nach 30 min). Die geringfügige Erhöhung des Methylcellulose-Anteils sollte durch eine Reduktion des Trockenbinders - Tablettierhilfsmittel K - auf 5 Prozent und einen höheren Kollidon CL[®]-Anteil (5 Prozent) kompensiert werden.

Rezeptur V:

Griseofulvin/MC K 11 (Gri)	31,25	%	62,5	mg
80 : 20 (MC K 11)	7,8125	%	15,625	mg
Aerosil 200 [®]	1	%	2,0	mg
Magnesiumstearat	1	%	2,0	mg
Tablettierhilfsmittel K	5	%	10,0	mg
Kollidon CL [®] fein	5	%	10,0	mg
Lactose	48,9375	%	97,875	mg
			200,0	mg

Vorliegende Tablettenrezeptur zeigte ähnlich schlechte Pulverkennzahlen wie die Modell-Sprüheinbettung (s. S. 84).

Bedingt durch einen enormen Zeitaufwand beim Sprühen grosser Mengen mit nur ca. 30 Prozent Ausbeute, betrugen die Ansätze pro Tablettierversuch nur 100 g.

Die Preßversuche wurden auf einer mit induktivem Weggeber ausgestatteten Fette-Exakta I durchgeführt. Der flache Stempel hatte einen Durchmesser von 9 mm. Angesichts der kleinen Ansatzmengen wurde über das Auslaufstück eines Füllschuhs dosiert, eine Spezialanfertigung, die für extrem voluminöse Massen von unserem Arbeitskreis entwickelt worden war (110).

Es zeigte sich vor allem bei niedrigen Geschwindigkeiten (30 Hub/min) ein Stocken der Pulvermasse im Füllschuh, das die kontinuierliche Materialzufuhr unterband. Ein Nachfließen kann - wie beim Tablettierversuch auf einem Schnellläufer gezeigt wurde - durch spezielle Schikanen wie z.B. Rührfinger erleichtert werden. In vorliegender Arbeit aber standen galenische und biopharmazeutische Betrachtungen im Vordergrund, so daß dieses gerätespezifische Problem nicht weiter verfolgt werden mußte.

Nach Austausch von Tablettierhilfsmittel K durch Avicel[®] konnte diese Schwierigkeit behoben werden. Avicel[®] hat als mikrokristalline Cellulose gute Trockenbindereigenschaften, zeigt in Konzentrationen von 10 - 20 Prozent eine zerfallsfördernde Wirkung (111) und läßt sich gut zu Komprimaten mit hoher Bruchfestigkeit und geringem Abrieb verarbeiten (112).

Rezeptur VI:

Griseofulvin/MC K 11 (Gri)	31,25	%	62,5	mg
80 : 20 (MC K 11)	7,8125	%	15,625	mg
Aerosil 200®	1	%	2,0	mg
Magnesiumstearat	1	%	2,0	mg
Avicel	20	%	40,0	mg
Kollidon CL® fein	5	%	10,0	mg
Lactose	33,9375	%	67,875	mg
			200,0	mg

Preßparameter:

Preßkraft: 11 kN

Preßgeschwindigkeit: 40 Hub/min

Die Tabletten wurden bei 296 K Raumtemperatur und 38 Prozent relativer Feuchte gepreßt.

Tablettenkennzahlen:

Gewicht: $\bar{x} = 203,65$ mg

$$s_{rel} = 2,4 \%$$

Bruchfestigkeit: $\bar{x} = 5,75$ kp

Abrieb: 0,57 %

Zerfall: 2 - 6 Minuten

Das Freisetzungsprofil wurde nach einer modifizierten Paddle-Methode (USP XIX) bei $310 \pm 0,5$ K in 200 ml Wasser und einer Rührgeschwindigkeit von 50 UpM durch kontinuierliche spektralphotometrische Bestimmung (294 nm) ermittelt (s. Abb. 42). Zur Abtrennung von partikulären Bestandteilen dienten - wie schon bei der Aufzeichnung der Lösungsgeschwindigkeit beschrieben wurde - Glaswolle und Glasfritten.

Die Zirkulationsgeschwindigkeit betrug 6 ml/Min.

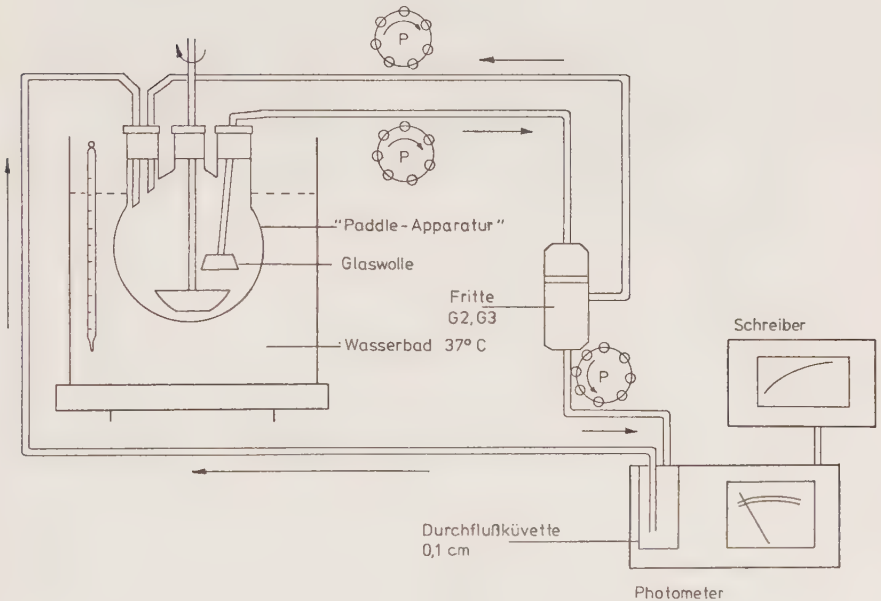


Abb. 42 "Paddle-Apparatur"

Um eine mögliche Erhöhung der Extinktionswerte durch Hilfsstoffeinfluß zu korrigieren, wurde in gleicher Weise ein wirkstofffreier Formling untersucht. Den Vergleich zum Eigenpräparat stellte ein Handelsprodukt dar, das 125 mg - also die doppelte Menge - mikronisiertes Griseofulvin enthält. Folgende Abbildung zeigt das Liberationsprofil beider Tabletten.

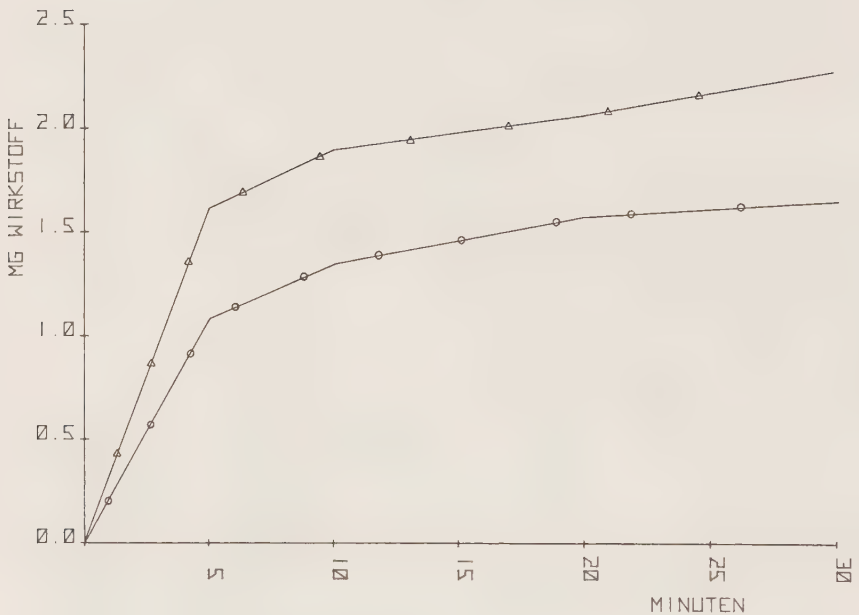


Abb. 43 Liberationsprofil von
 —▲—▲—▲— Eigenpräparat (62,5 mg Gri)
 —○—○—○— Handelspräparat (125 mg Gri)

Trotz etwas höherer Zerfallszeiten (2-6 min) erzielen Grieseofulvin-Tabletten - hergestellt nach Rezeptur VI - schon in der Anfangsphase eine höhere Wirkstofffreigabe als das vergleichend untersuchte Handelsprodukt.

Bei der Entwicklung einer Formulierung verdient die Stabilität, gekennzeichnet durch Identität und Gehalt des Wirkstoffes nach dreijähriger Lagerung besondere Beachtung. Relevant für die Beurteilung eines Präparates ist aber auch die unveränderte Liberationskinetik des Wirkstoffes. Im Rahmen des "stepping-up's" werden Stabilität und Liberation in der aktuellen Formulierung nach 4-bis 8-wöchiger

Lagerung bei Temperaturen von 313 K bis 333 K geprüft (113). Die 4 Wochen bei 333 K gelagerte, nach Rezeptur VI hergestellte Formulierung zeigte nur eine geringfügige Einbuße der Wirkstofffreigabe wie sie auch von handelsüblichen Tabletten festgestellt werden konnte. Untersuchungen mittels Dünnschichtchromatographie bewiesen, daß der Wirkstoff in unveränderter Form vorlag.

Auf Grund dieser positiven Resultate erschien es sinnvoll, die Parallelität der Wirkstoffliberation in-vitro mit der Resorption in-vivo zu untersuchen.

9. In-vivo-Untersuchung von Griseofulvin-Tabletten am Kaninchen

Die systemische Wirkung eines Arzneimittels hängt in der Regel von dem Vorliegen einer ausreichenden Wirkstoffkonzentration im Blut ab. Aus diesem Grund war auch die pharmakokinetische Untersuchung, durch die bekanntlich die Blutspiegelverteilungskurven festgestellt werden, notwendig. Am Beispiel von Griseofulvin-Tabletten nach Rezeptur VI (s. Seite 90) sollten nach peroraler Applikation am Kaninchen Rückschlüsse auf die Liberation aus den festen Komprimaten und damit auf die Resorptionsrate gezogen werden.

Konzentrationsverläufe, die gleichzeitige Invasion und Elimination darstellen, werden in der Regel durch die BATEMAN-Funktion beschrieben. Ein vereinfachtes pharmakokinetisches Grundmodell umfaßt zwei Kompartimente: Das Applikationskompartiment X, aus dem die Invasion in das Meßkompartiment Y (Blut) erfolgt (115).



X = Applikationskompartiment

Y = Meßkompartiment

k_1 = Invasionskonstante

k_2 = Eliminationskonstante

Man kann folgende Differentialgleichungssysteme aufstellen:

$$\frac{dX}{dt} = - k_1 \cdot X \quad (\text{Gl. 9})$$

$$\frac{dY}{dt} = + k_1 \cdot X - k_2 \cdot Y \quad (\text{Gl. 10})$$

Aus Gleichung 9 folgt:

$$X = X_0 \cdot e^{-k_1 t},$$

d.h., ein exponentieller Abfall im Kompartiment X.

Die Gleichung 10 hat unter Verwendung dieses Ergebnisses die Form:

$$\frac{dY}{dt} = k_1 \cdot X_0 \cdot e^{-k_1 t} - k_2 \cdot Y$$

Die Auflösung dieses Systems von Differentialgleichungen führt zu der Beziehung:

$$y = \frac{k_1 \cdot y_0}{k_1 - k_2} \cdot e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}$$

y = Blutspiegelkonzentration zur Zeit t

y₀ = Fiktive Anfangskonzentration

e = Basis des natürlichen Logarithmus

k₁ = Invasionskonstante

k₂ = Eliminationskonstante

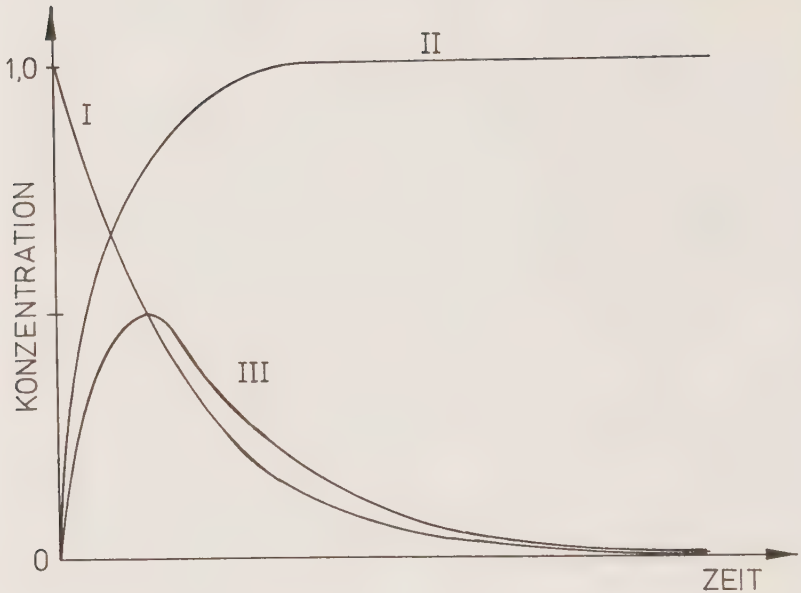


Abb. 44 BATEMAN-Funktion
 I reine Elimination (i.v.-Gabe), II reine Invasion, III Kurvenverlauf bei gleichzeitiger Invasion und Elimination.

Diese Funktion wurde 1910 von BATEMAN entwickelt und beschreibt ursprünglich den Zerfall einer radioaktiven Muttersubstanz in eine ebenfalls radioaktive Tochtersubstanz mit eigenen Zerfalls-HALBWERTSZEITEN.

Ihr Grundkonzept ist für viele Aspekte der enteralen Resorption mit genügender Genauigkeit anwendbar. Einschränkungen gelten jedoch dann, wenn der Invasionsprozeß in mehrere Kompartimente aufgegliedert werden muß, wie es in vorliegender Untersuchung der Fall ist.

Es konnte nicht Absicht dieser Arbeit sein, jedes während des Blutspiegelverlaufes auftretende Phänomen durch eine

ausführliche pharmakokinetische Studie abzuklären. Allerdings sollten die bereits im ersten in-vivo-Versuch beobachteten starken Schwankungen zwischen den einzelnen Individuen und die nach ca. 8 Stunden vereinzelt erneut ansteigenden Werte durch eine detailliertere Versuchsplannung abgegrenzt werden.

Viele Arbeitsgruppen haben bereits gezeigt, daß nach oraler Applikation Griseofulvin unregelmäßig und unvollständig aus dem Gastrointestinaltrakt beim Menschen und bei Labortieren resorbiert wird (116,24,117,118).

FISCHER und RIEGELMANN (119) erhielten sogar nach i.v.-Applikation keine einheitlichen Konzentrationsverläufe. Die erhaltenen Schwankungen variierten stark von Tier zu Tier und schienen dosisunabhängig. Daß Anstieg und Dauer der Blutspiegel beim Kaninchen entscheidend von den Fütterungsbedingungen abhängen, bewiesen TADAO MAEDA et al. (101). So treten bei Tieren mit vollem Magen Maxima erst nach 6 bis 11 Stunden, statt nach 2 Stunden auf. Prolongierte und verschieden intensive Resorptionsvorgänge dürften somit auch vom Transport des Mageninhalts zum Intestinum abhängen.

Die Höhe der Serum Griseofulvinspiegel ist - wie CROUNSE (24) beschreibt - vom variierenden Vermögen des Individuums abhängig, Griseofulvin zu absorbieren. Folglich können auch höhere Dosen bei den betreffenden Probanden die Menge an zirkulierendem Griseofulvin nicht merklich erhöhen.

Eine Arzneiform wie vorliegende Tablette mit 62,5 mg Wirkstoffanteil und höherer in-vitro-Sättigungskonzentration als ein Handelspräparat mit einem Griseofulvingehalt von 125 mg sollte demzufolge bei gleichen Tierspezies eine ähnliche Verfügbarkeit besitzen. Wichtig ist infolgedessen bei einem so unterschiedlich resorbierbaren Arzneistoff exaktes Einhalten konstanter Versuchsparameter.

Dazu zählen:

- Gleiches Geschlecht, Alter und Gewicht der Versuchstiere
- Haltungsbedingungen: Stahlkäfige, gleichmäßiger Tag-Nacht-Rhythmus durch automatische Lichtsteuerung
- konstante Fütterungsbedingungen (nur Standardfutter und Wasser)
- die Tiere müssen lange genug gefastet haben, um eine ausreichende Magenentleerung zu garantieren (im folgenden Versuch 15 Stunden)
- die Tiere sollen erst nach Abschwellen der Blutspiegel wieder gefüttert werden
- der freie Zugang zu Wasser muß während der gesamten Untersuchungszeit möglich sein, um den Desintegrationsprozeß der applizierten Tablette zu gewährleisten und darüber hinaus den durch die Blutentnahme verursachten Flüssigkeitsverlust auszugleichen.

9.1 Versuchsaufbau

10 Kaninchen: Chinchilla Bastarde, ca. 3 Monate alte Männchen.

Gewicht: 2000 - 2500 g.

Versuchsgruppen: 2 mal 5 Kaninchen, die nach vier Wochen im cross-over getestet werden.

Applizierte Formulierung: 1 Tablette Eigenpräparat
(62,5 mg Griseofulvin) nach
Rezeptur VI
1 Tablette Handelspräparat
(125 mg Griseofulvin)

Applikation: Die intakte Tablette wird mittels einer Pinzette in den Rachen geschoben und mit 2 mal 2 ml Wasser nachgespült. Bis zur vierten Stunde der Blutentnahme werden den Tieren insgesamt 8 ml Zuckerwasser zur Volumenauffüllung verabreicht.
Während der ersten Stunden ist auf mögliches Erbrechen der applizierten Formulierung zu achten.

Blutentnahme: 1. Versuch: 1,2,3,4,5,6,8,10,12,24,48
Stunden.

2. Versuch: 1,3,5,6,7,8,9,10,12,15,24,48
Stunden.

Die Blutentnahme erfolgte aus der Ohrvene.

Gehaltsbestimmung: Unmittelbar nach Blutentnahme wurden
die Proben zentrifugiert, 0,5 ml Serum
in Eppendorf-Reaktionsgefäße pipettiert
und tiefgefroren. Die spektralfluorome-
trische Bestimmung erfolgte innerhalb
10 Tagen nach der im ersten Versuch
beschriebenen Methode (s. Seite 71).

Anregung: $\lambda = 295 \text{ nm}$

Emission: $\lambda = 425 \text{ nm}$ (unkorrigiert)

1 cm Quarzküvette

Eichgerade.

9.2 Versuchsergebnisse der ersten Bestimmung

Tabelle 12 DARREICHUNGSFORM: Handelspräparat (125 mg Griseofulvin)

Tier	1	2	3	4	5	6	8	10	12	24	48	Stunden
1	1,75		0,4	0,1		0,25	0,45	0,5	1,15	0,45	0,35	[µg/ml]
2	0,57	0,44	3,8	2,5	1,75	0,45		0,55	0,66	1,07	0,84	
3	0,2	2,15	0,23	0,55	0,3	0,42	2,14	2,03	0,673		0,45	
4	1,75	0,8	0,8	0,55	0,3	0,23	1,15	1,1	0,38		0,45	
5	0,31	0,27	0,25	0,25	0,25	0,3	0,52	0,35	0,35	0,325	0,61	
Mittelwert	0,916	0,915	1,096	0,79	0,65	0,33	1,19	0,906	0,64	0,615	0,54	[µg/ml]
x _{min}	0,2	0,27	0,25	0,1	0,25	0,23	0,52	0,35	0,35	0,325	0,35	
x _{max}	1,75	2,15	3,8	2,5	1,75	0,45	2,14	2,03	1,15	1,07	0,84	

Tabelle 13 DARREICHUNGSFORM: Eigenpräparat (62,5 mg Griseofulvin)

Tier	1	2	3	4	5	6	8	10	12	24	48	Stunden
6	0,839		1,275	7,29	2,1	1,55	1,3	> 7		1,19	0,677	[µg/ml]
7	1,8	1,0	4,0	1,2	1,3	2,25	0,525	0,8	1,72	0,975	1,225	
8	1,8	3,5	0,5	1,72	2,1	0,1	0,8	1,4	1,975	2,15	1,4	
9	0,52	0,47	0,625	0,45	1,65	0,81	0,56	0,4	0,87	1,1	1,85	
10	0,61	1,3	0,31	1,75	1,975	1,65	1,1	1,75			0,575	
Mittelwert	1,1	1,56	1,34	2,48	1,825	1,27	0,857	2,27	1,52	1,35	1,145	[µg/ml]
x _{min}	0,52	0,47	0,31	0,45	1,3	0,1	0,56	0,4	0,87	0,975	0,575	
x _{max}	1,8	3,5	4,0	7,29	2,1	2,25	1,3	> 7	1,975	2,15	1,85	

Tabelle 14 Vertrauensbereich der maximalen Blutspiegelwerte bei 95 Prozent statistischer Sicherheit (1-8 Stunden)

Produkt	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	μ_{oben}	μ_{unten}
Handelspräparat (125 mg Griseofulvin)	[$\mu\text{g/ml}$]				
Tier 1 : 1,75 2 : 3,8 3 : 2,15 4 : 1,75 5 : 0,52	1,994	0,52	3,8	4,397	- 0,409
Produkt	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	μ_{oben}	μ_{unten}
Eigenpräparat (62,5 mg Griseofulvin)	[$\mu\text{g/ml}$]				
Tier 6 : 7,29 7 : 4,0 8 : 3,5 9 : 1,65 10 : 1,975	3,683	1,65	7,29	8,194	- 0,828

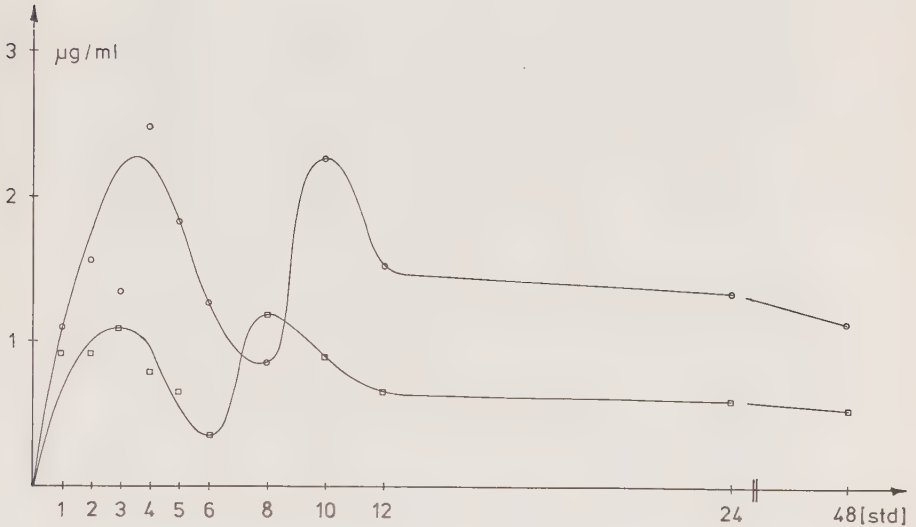


Abb. 46 Blutspiegelverlauf von
 —●—●—●— Eigenpräparat (62,5 mg Gri)
 —■—■—■— Handelspräparat (125 mg Gri)

Der Blutspiegelverlauf des Eigenpräparates zeigt - noch nach 24 bzw. 48 Stunden - deutlich höhere Serumkonzentrationen als das vergleichend untersuchte Handelspräparat.

Allerdings schwanken - wie aus Tabelle 12 und 13 ersichtlich - die Blutspiegelwerte von Tier zu Tier ganz erheblich. Zudem erscheint nach 8 bis 10 Stunden bei beiden Präparaten ein zweites Maximum (s. Abb. 46). Ein ähnlicher, wenn auch weniger stark ausgeprägter Kurvenverlauf war - wie aus der neueren Literatur bekannt ist - schon von anderen Autoren beobachtet worden (120,121,27,122). Von den aufgeführten Arbeitskreisen diskutieren nur JAMALI und

AXELSON (122) sowie CHIOU und RIEGELMAN (27) dieses Phänomen. Beide Gruppen applizierten Griseofulvin als PAG 600-Lösung bzw. PAG 6000-Schmelze und erklären, daß es bei mikrofein anfallenden Produkten durch Agglomeratbildung zu einer Abnahme der den Lösungsprozeß maßgeblich beeinflussenden verfügbaren Oberfläche kommen kann. Sie nehmen an, daß zum einen eine Resorption zunächst ungelösten Wirkstoffes als zweiter Schub erfolgt, zum anderen - und dieser Ansicht sind CHIOU und RIEGELMAN - könnten gröbere Partikel, z.B. Agglomerate, von Darmzotten festgehalten werden, sich langsam auflösen und schließlich resorbiert werden.

Für den in der vorliegenden Untersuchung auftretenden erneuten Anstieg der Blutspiegel zu vergleichbaren Zeiten (8 bzw. 10 Stunden) konnte weder die eine noch die andere Theorie zutreffen. Es scheint unwahrscheinlich - nachdem im Zerfalls- und in-vitro-Auflösungsverhalten beider Tablettenformulierungen keine Agglomeratbildung bzw. ein merkliches Kristallwachstum im Inkubationsmedium beobachtet werden konnte - daß ein solches Phänomen an unterschiedlichen Komprimaten im gleichen Zeittakt auftreten sollte.

Um diese Möglichkeiten näher zu untersuchen, wurde ein orientierender Test an je einem Tier durchgeführt: Einem Kaninchen wurde eine in 10 ml Wasser desintegrierte Tablette nach Rezeptur VI mittels Schlundsonde appliziert. Sollte die Theorie von JAMALI und AXELSON zutreffen, müßte bei einem unter analogen Bedingungen des Futterentzugs gehaltenen Tier das zweite Maximum verschwinden, da der Desintegrationsprozeß und damit eine mögliche Aggregation mikrofeiner Partikel bereits vorweggenommen wurde. Um den Blutspiegelverlauf in den kritischen Stunden exakter verfolgen zu können, wurde das Zeitintervall der Blutentnahme differenzierter aufgeteilt. Tabelle 15 zeigt die erhaltenen Plasmawerte.

Tabelle 15 Plasmakonzentration nach Applikation einer desintegrierten Tablette (62,5 mg Griseofulvin)

Zeit [std]	Plasmakonzentration [µg/ml]
1	1,15
3	1,99
5	1,97
6	2,61
7	0,88
8	0,56
9	0,72
10	2,45
12	1,06
15	0,51
18	2,29
24	0,68
48	1,41

Ein einzelner Versuch an einem Tier kann sicher nicht mehr als eine Tendenz aufzeigen; doch scheint das Phänomen der erneut auftretenden Blutspiegelmaxima nicht durch ungelöste Wirkstoffrückstände verursacht zu werden

Die von CHIOU und RIEGELMAN angedeutete verzögerte Freigabe aus von Darmzotten festgehaltenen Agglomeraten dürfte durch den Transport des Speisebreis und die Peristaltik des Darms gesteuert werden. Dazu kommen verschieden große motorische Aktivitäten der Versuchsobjekte entsprechend deren Biorhythmus. Würde ein Tier - nach der üblichen Zeit des Fastens vor Versuchsbeginn - während des gesamten

Ablaufs nüchtern bleiben, bzw. würde man einmal morgens, einmal abends applizieren, sollte ein erneuter Anstieg zumindest nicht genau in dem bisher gefundenen Zeitintervall auftreten. Diese Frage wurde an zwei Tieren experimentell geprüft.

- 1) Einem nüchternen Kaninchen wurde mittels Schlundsonde morgens eine in 10 ml Wasser desintegrierte Tablette (Rezeptur VI) appliziert. Während der gesamten Zeit der Blutentnahme hatte es nur freien Zugang zu Wasser.
- 2) Einem ebenso vorbereiteten Tier wurde unter gleichen Bedingungen abends eine Tablette (in 10 ml Wasser desintegriertes Eigenpräparat, Schlundsonde) verabreicht. Die Blutentnahme begann am darauffolgenden Tag nach 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24 und 48 Stunden. Bis zur siebzehnten Stunde wurde das Tier nicht gefüttert.

Tabelle 16 zeigt die Meßdaten des Blutspiegelverlaufs.

Bei beiden Tieren stiegen die Blutspiegel im vergleichbaren Zeitintervall wieder erneut an. Nach Applikation am Abend findet man am darauffolgenden Tag höhere Griseofulvin-Konzentrationen, die durch die Ruhigstellung des Tieres während der Nacht und eine erhöhte Aktivität am darauffolgenden Tag - entsprechend dem Biorhythmus - erklärt werden könnten. Diese Versuche (Tab. 15/16) zeigen, daß keine der vorher zitierten Theorien die bei Griseofulvin auftretenden Unregelmäßigkeiten im Resorptionsverhalten befriedigend zu deuten vermögen.

Tabelle 16 Plasmakonzentration nach Applikation einer desintegrierten Tablette (62,5 mg Griseofulvin)

Zeit [std]	Plasmakonzentration [µg/ml]	
	morgens appliziert	abends appliziert
1	1,08	
3	1,96	
5	2,285	
6	2,93	
7	1,095	
8	1,0	
9	1,71	
10	0,98	
12	1,33	2,36
13		4,23
14		4,8
15		2,21
16		2,525
17		4,6
24		2,1
48		1,92

Eine weitere Möglichkeit für den erneuten Anstieg der Griseofulvin-Konzentrationen im Serum ist Inhalt folgender Überlegung.

Bekanntlich passiert Griseofulvin nach der Resorption Leber und Galle, wo es metabolisiert und zum Teil glucuronisiert wird (123,124). Nach WELLMÖNER (125) können im enterohepatischen Kreislauf gebildete Glucuronide im Darm bzw. in der Galle durch bakterielle β -Glucuronidasen gespalten,

und das freiwerdende Pharmakon rückresorbiert werden.

Die Möglichkeit der Rückresorption über den enterohepatischen Kreislauf wurde von SYMCHOWICZ et al. (124) an Ratten und Kaninchen bereits untersucht. Dabei zeigte es sich - nach Applikation radioaktiv markierten Griseofulvins - daß vor allem bei der Ratte die enterohepatische Zirkulation eine entscheidende Rolle spielt. Im Rahmen der therapeutischen Anwendung von Griseofulvin-Tabletten, die durch eine wiederholte Gabe erfolgt, werden die erneuten Maxima der Blutspiegelkurven weitgehend ausgeglichen, so daß für den gesunden, lediglich mykosebehandlungsbedürftigen Patienten kaum Probleme auftreten. Anders und nicht unproblematisch wäre es bei gallen- oder leberkranken Patienten. Je nach Erkrankung könnte es zu einer geringeren Ausscheidungsrate kommen, die bei täglicher Einnahme zur Kumulation führen würde, oder aber die Eliminationsgeschwindigkeit stiege enorm an, und therapeutische Blutspiegel müßten durch eine erhöhte Dosis aufgebaut werden.

Um diesen Sachverhalt anhand der hier diskutierten Präparate näher zu untersuchen, sollte im folgenden cross-over der Zeittakt der Blutentnahme in den kritischen Stunden enger gefaßt werden als beim ersten Versuch.

9.3 Versuchsergebnisse der zweiten Bestimmung

Tabelle 17 DARREICHUNGSFORM: Handelspräparat (125 mg), Plasmakonzentration nach cross-over.

Tier	1	3	5	6	7	8	9	10	12	14	24	48	Stunden
6	3,375	1,83	3,475	2,71	0,93	3,7	0,22		4,1	0,1	2,23	0,2	[µg/ml]
7	2,45	2,37	1,17	2,21	0,2	1,04	3,0	0,51	1,0				
8	1,25	2,25	2,625	2,0	3,025	4,0	1,315	3,25	2,62	2,0	1,6	2,22	
9	1,72	1,5	1,98	1,3	1,51	1,7	1,35	1,1	1,8	1,05	1,37	1,18	
Mittelwert	2,19	1,98	2,31	2,0	1,41	2,61	1,47	1,62	2,38	1,05	1,73	1,2	[µg/ml]
$x_{\min}$	1,25	1,5	1,17	1,3	0,2	1,04	0,22	0,51	1,0	0,1	1,37	0,2	
$x_{\max}$	3,375	2,37	3,475	2,71	3,025	4,0	3,0	3,25	4,1	2,0	2,23	2,22	

Tabelle 18 DARREICHUNGSFORM: Eigenpräparat (62,5 mg), Plasmakonzentration nach cross-over.

Tier	1	3	5	6	7	8	9	10	12	15	18	24	48	Stunden
1	1,44	3,2	2,23	3,05	1,5	0,82	3,0	3,0	2,27	1,78	2,62	1,62	2,25	[$\mu\text{g/ml}$]
2	2,1	3,65	3,02	7,0	4,0	1,38	3,06	1,57	0,95	1,22	1,38	0,55	0,55	
3	2,1	2,37	1,37	1,35	1,0	1,15	0,98	0,58	0,5	0,72	1,05	0,5	0,7	
4	2,24	2,13	2,04	1,03		0,74	0,5	0,6	1,65	0,51	1,18	0,5	0,5	
Mittelwert	1,97	2,83	2,16	3,1	2,16	1,02	1,88	1,44	1,34	1,05	1,55	0,79	1,0	[$\mu\text{g/ml}$]
$x_{\min}$	1,44	2,13	1,37	1,03	1,0	0,74	0,5	0,58	0,5	0,51	1,05	0,5	0,5	
$x_{\max}$	2,24	3,65	3,02	7,0	4,0	1,38	3,06	3,0	2,27	1,78	2,62	1,62	2,25	

Tabelle 19 Vertrauensbereich der maximalen Blutspiegelwerte bei 95 Prozent statistischer Sicherheit (1-8 Stunden, cross-over)

Produkt	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	μ_{oben}	μ_{unten}
Handelspräparat (125 mg Griseofulvin)	[$\mu\text{g/ml}$]				
Tier 6 = 3,475 7 = 2,45 8 = 4,0 9 = 1,98	2,97	1,98	4,0	5,41	0,53
Produkt	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	μ_{oben}	μ_{unten}
Eigenpräparat (62,5 mg Griseofulvin)	[$\mu\text{g/ml}$]				
Tier 1 = 3,05 2 = 7,0 3 = 2,37 4 = 2,24	3,66	2,24	7,0	8,989	-1,469

Tabelle 20 Mittelwerte aus erster und zweiter
Bestimmung

ZEIT	HANDELSPRÄPARAT	EIGENPRÄPARAT
1	1,48 [$\mu\text{g/ml}$]	1,494 [$\mu\text{g/ml}$]
2	0,915	1,567
3	1,49	2,0
4	0,79	2,48
5	1,48	1,97
6	1,09	2,08
7	1,41	2,16
8	1,91	0,93
9	1,47	1,88
10	1,17	1,9
12	1,41	1,42
14	1,05	
15		1,05
18		1,55
24	1,17	1,07
48	0,78	1,08

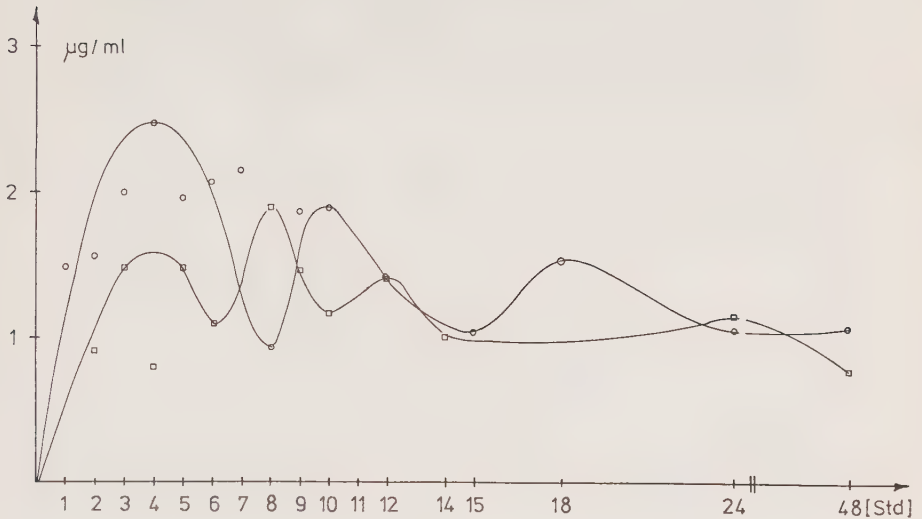


Abb. 47 Mittelwertskurven aus erster und zweiter Bestimmung

—●—●—●— Eigenpräparat
 —■—■—■— Handelspräparat

Überraschend war zunächst der signifikant erhöhte Resorptionsverlauf bei all den Tieren, die vier Wochen vorher das Präparat nach Rezeptur VI erhalten hatten und denen nun das vergleichend untersuchte Handelsprodukt appliziert worden war. Alle möglichen Erklärungen hierfür könnten nur Vermutungen darstellen, die zu beweisen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würden.

Betrachtet man die Mittelwertskurve (Abb. 47) aus beiden in-vivo-Studien, fallen die relativ stark schwankenden Werte der stündlich bestimmten Blutspiegelkonzentrationen auf. Versuche, diese Kurvenverläufe mit anderen Untersuchungen zu korrelieren, gelingen erst, wenn auch deren

Intervall der Blutentnahme angewendet wird. Zeigt man nämlich einen durch weniger Meßpunkte "idealisierten" Blutspiegel nach 1, 2, 3, 6, 9, 24 Stunden, wie z.B. TADA0 MAEDA et al. (101), erhält man folgenden Kurvenverlauf für Handelspräparat und Eigenprodukt (Abb. 48).

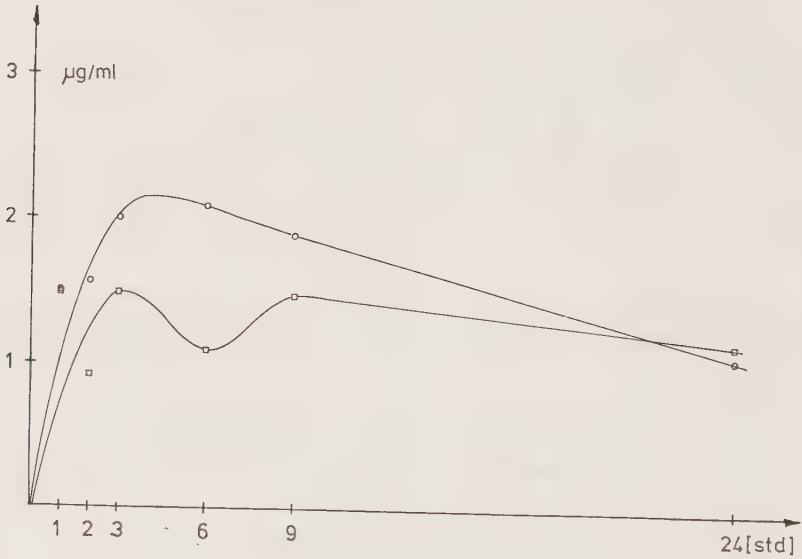


Abb. 48 "Idealisierte" Blutspiegel
 —●—●—●— Eigenpräparat
 —■—■—■— Handelspräparat

Ein erneuter Anstieg der Griseofulvin-Konzentration im Blut wird dann nur noch vom Handelspräparat erreicht, während Kurve I - die Präparation nach Rezeptur VI - keinerlei Schwankungen mehr erkennen läßt.

Anhand solcher Blutspiegelkurven wäre es möglich, Invasions- und Eliminationskonstanten sowie Eliminationshalbwertszeiten

zu berechnen. Diese drei Parameter stellen bekanntlich ein aussagekräftiges Charakteristikum für jeden Arzneistoff dar und gestatten einen signifikanten Vergleich verschiedener Präparationen. Im vorliegenden Falle könnten sie - anhand der "Idealkurve" - über folgende Berechnungen ermittelt werden (95).

$$k_{in} = \frac{\ln(y_0 - y_1(t_1)) - \ln(y_0 - y_2(t_2))}{t_2 - t_1} \quad (Gl. 11)$$

$$k_{el} = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1} \quad (Gl. 12)$$

$$t_{50} = \frac{0,693}{k_{el}} \quad (Gl. 13)$$

k_{in} = Invasionskonstante

k_{el} = Eliminationskonstante

t_{50} = Eliminationshalbwertszeit

y_0 = Fiktive Anfangskonzentration

y_1 = Konzentration zur Zeit t_1

y_2 = Konzentration zur Zeit t_2

Bei einem so unregelmäßigem Kurvenverlauf (Abb. 47) bietet sich als einzige Möglichkeit der Korrelation die Bestimmung der Fläche unter der Kurve (AUC) an. Planimetrisch bestimmt beträgt sie für:

Eigenpräparat : 179,3 Skt. $\approx$ 89,65 cm²
(62,5 mg Griseofulvin)

Handelsprodukt : 139,3 Skt. $\approx$ 69,65 cm²
(125 mg Griseofulvin)

$$Q \frac{\text{Eigenpräparat}}{\text{Handelsprodukt}} = 1,28$$

Wie vorliegende Ergebnisse aufzeigen, gelingt es, durch Sprühtrocknen von Griseofulvin mit einem Zusatz von 20 Prozent Methylcellulose ein Produkt darzustellen, dessen gutes in-vitro-Freisetzungsvermögen auch in einer speziell entwickelten Tablettenformulierung erhalten bleibt.

Die hohen Übersättigungsraten in-vitro dieser Präparation lassen eine Verringerung des Wirkstoffgehaltes von 125 mg/Tablette auf 62,5 mg möglich erscheinen.

Darüber hinaus resultieren - wie durch Bestimmung der Blutspiegel am Kaninchen bewiesen wurde - im Falle des Eigenpräparates höhere Serumkonzentrationen als bei einem vergleichend untersuchten Handelspräparat mit doppelt hohem Griseofulvingehalt.

Die unterschiedliche Bioverfügbarkeit beider Formulierungen kann auf Grund der an- und abschwellenden Serumkonzentrationen am geeignetsten durch Vergleich der Flächen unter den Blutspiegelkurven bis zur 24. Stunde aufgezeigt werden.

Dabei ergibt sich ein Quotient

$$Q \frac{\text{Eigenpräparat (62,5 mg Griseofulvin)}}{\text{Handelsprodukt (125 mg Griseofulvin)}} = 1,28 .$$

10. Anhang

10.1 Gleichgewichtsdialyse

Die Gleichgewichtsdialyse erfolgte bei $310 \pm 0,2$ K unter ständiger Rotation der aus PTFE bestehenden Zelle. Die Gleichgewichtseinstellung war in allen Fällen nach 36 Stunden erfolgt.

Zelleninhalt : 5 ml

Dialysiermembran: Spectrapor Typ 3
(Regeneratcellulose)

Ausschlußgrenze 3500 (Mol.-Gew.), vertrieben durch
Bachofer GmbH & Co. KG, Reutlingen.

10.2 Gehaltsbestimmung des Salicylsäure/MC K 11/Plurion[®] PE 6800[®]-Sprühproduktes

100 mg Sprühprodukt wurden in 100 ml Äthanol (90 %) unter Rühren gelöst. Nach 24 Stunden wurde der Gehalt an MC K 11 nach Abnutschen und Trocknen (6 std/ 328 K) durch Auswägen bestimmt.

Die Salicylsäurebestimmung erfolgte aus dem äthanolischen Rückstand spektralphotometrisch (296 nm).

Mittelwert aus drei Bestimmungen:

Salicylsäure	65 T
MC K 11	22 T
Plurion [®] PE 6800 [®]	13 T

10.3 Untersuchungen an Schüttgütern und Tabletten

Schüttdichte:

Die Schüttdichte wurde nach DIN 53 468 unter Verwendung der vorgeschriebenen Apparatur ohne weitere Vorbehandlung des Materials bestimmt.

Stampfdichte:

Die Bestimmung der Stampfdichte erfolgte nach DIN E 53 194 unter Verwendung der vorgeschriebenen Apparatur ohne weitere Vorbehandlung der Probe.

Böschungswinkel:

Die Bestimmung erfolgte auf einem Zylinder mit einem Radius von $r = 25$ mm. In ein aufgesetztes Rohr mit einem Innendurchmesser von 25,2 mm wurden ca. 100 g Material locker eingefüllt und aus der Höhe des nach vorsichtigem Abziehen des Rohres entstehenden Pulverkegels der Böschungswinkel nach

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \quad (\text{Gl. 14})$$

errechnet. Es wurde jeweils der Mittelwert aus 10 Bestimmungen angegeben.

Bruchfestigkeit:

Die Tabletten wurden mit Hilfe eines Erweka-Bruchfestigkeitstesters untersucht (Mittelwert aus 10 Messungen).

Abrieb:

Je 10 g Tabletten wurden im Roche-Friabiliator geprüft (100 Umdrehungen, 4 Minuten).

Zerfallszeit:

Die Bestimmung der Zerfallszeit erfolgte in allen Fällen nach der im DAB 7, 2. Nachtrag, angegebenen Vorschrift.

Die statischen Parameter der erhaltenen Tabletten wurden nach folgenden Gleichungen berechnet:

Durchschnittsgewicht $\bar{x}$:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i \quad [\text{mg}] \quad (\text{Gl. 15})$$

x_i = Einzelgewichte; n = Anzahl der Werte;

Standardabweichung s :

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad [\text{mg}] \quad (\text{Gl. 16})$$

Relative Standardabweichung s_{rel} :

$$s_{\text{rel}} = \frac{100 \cdot s}{\bar{x}} \quad [\%] \quad (\text{Gl. 17})$$

10.4 Verwendete Geräte

Differentialthermoanalyseapparatur: Mettler TA 2000 Z.
 Mikrowaage: Mettler ME 22.

Einwaage : 4 - 8 mg
 Heizrate : 5 K/min
 Meßbereich : 100 μ V
 Probenbehälter: Alutiegel, Deckel perforiert
 Referenz : Alutiegel, Deckel perforiert
 Spülgas : Stickstoff, 30 ml/min

Röntgendiffraktometer: Philips, Röntgengenerator PW 1730,
 Vertikalgoniometer PW 1050 mit Schrittmotor und Steuerein-
 heit PW 1394, Proportionalzählrohr PW 1965/60, Verstärker-
 einheit PW 1390 mit Impulshöhendiskriminator, Recorder PM
 8203, Röntgenröhre PW 2233/20, Focus N, Anodenmaterial
 Kupfer, Cu-K $_{\alpha}$ -Strahlung, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$.

Anodenspannung : 40 kV
 Heizstrom : 30 mA
 Meßbereich : 10^4 c/s
 Winkelgeschwindigkeit: 1° /min
 Filter : Nickel, im Primärstrahl

Rührmotor: Heidolph Typ RZR I (verwendet zur Freisetzungs-
 apparatur).

Schlauchpumpe: Eppendorf Typ 5260
 Desaga PLG-Vielfach-Schlauchpumpe

Siebmaschine: Fritsch-Pulverisette mit folgenden Siebein-
 sätzen: 1000, 500, 250, 125, 63 und 40 μ m; 200 mm Siebbö-
 dendurchmesser.

Spektralfluorometer: Typ MK 1 der Firma Kontron.

Spektralphotometer: Beckman Instruments, Modell 24 mit UV-Zusatzausrüstung und Schreiber.

Sprühtrocknungsanlage: Mini-Spray H0, Gastaldi FSM, Mailand.

Thermogravimetrieapparatur: Mettler-Thermoanalysenwaage HE 20, Steuergerät BE 20, X-Y-Schreiber Huston Omnigraphic 2000.

Einwaage	: Ca. 50 mg
Heizrate	: 10 K/min
Meßbereich BE 20	: 0,1 g
Ausgang BE 20	: 1 V
Meßbereich x-Achse:	50 μ V/cm
Meßbereich y-Achse:	5 mV/cm = 0,5 mg/cm
Spülgas	: Stickstoff

10.5 Verwendete Materialien

Aerosil 200, Degussa, Frankfurt/Main.

Avicel PH 101, American Viscose Corporation, Vertrieb durch Lehmann & Voss & Co., Hamburg.

Carboxymethylstärke, Art.Nr. 4049, E. Merck, Darmstadt.

Griseofulvin, mikronisiert, Hoechst AG, Frankfurt/Main.

Kollidon CL fein, BASF, Ludwigshafen.

Lactose, Art.Nr. 8195 E, Spezialsorte zur Tablettierung, E. Merck, Darmstadt.

Magnesiumstearat, Art.Nr. 5876, E. Merck, Darmstadt.

Methylcellulose (Viskontran K 11[®]), Henkel & Cie GmbH, Düsseldorf.

Plurion PE 6800[®], BASF, Ludwigshafen.

Polyplasdone XL[®], GAF (Deutschland) GmbH, Frechen.

Polyäthylenglykol 6000, Hoechst AG, Frankfurt/Main.

Polypropylenglykol 1025, Art.Nr. 12302, E. Merck, Darmstadt.

Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25[®]), BASF, Ludwigshafen.

Stickstoff, nachgereinigt (O₂-Gehalt: 3 Vpm), Linde AG, Nürnberg.

Tablettierungshilfsmittel K, Art.Nr. 8197, E. Merck, Darmstadt.

11. Zusammenfassung

Durch Mikronisierung des Antimykotikums Griseofulvin war bekanntlich eine beachtliche Dosissenkung möglich; trotzdem beträgt die Menge an Wirkstoff zur Erzielung therapeutischer Plasmaspiegel auf Grund der geringen Löslichkeit dieses Arzneistoffes noch 500 - 1000 mg/die.

Ausgehend von mikrokristallinem Wirkstoff wurde in vorliegender Arbeit durch verfahrenstechnische Maßnahmen eine geeignete Methode zur Verbesserung von Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungskonzentration des schwerlöslichen Pharmakons ermittelt. Die Darstellung von Griseofulvin-Produkten mit guter Stabilität und hohen Übersättigungsraten gelang vorzüglich durch Sprühtrocknen von Wirkstoff-Polymer-Lösungen. Es war auffallend, daß Kolloide wie PÄG 6000 bzw. PVP, deren günstiger Einfluß auf das Lösungsverhalten von Griseofulvin häufig beschrieben ist - wobei PÄG-Formulierungen sogar patentrechtlich geschützt sind - ebenso wie PPG 1025 und Pluriol PE 6800® in keinem Falle die Sättigungskonzentrationen von MC K 11-Produkten erreichten.

Methylcellulose vermag - auch bei einem Anteil von nur 20 Prozent - die Kristallisation während des Sprühprozesses und der Lagerzeit weitgehend zu verhindern. Daneben bleibt auch der feine Verteilungszustand nach Benetzung durch das Inkubationsmedium erhalten.

Die biopharmazeutische Relevanz derartiger Sprühtrocknungsprodukte konnte - nach zahlreichen in-vitro-Untersuchungen - in einer ersten in-vivo-Studie am Kaninchen nachgewiesen werden. Dabei wurde eine Gri/MC K 11-50:50-Einbettung mit der mikronisierten Handelssubstanz verglichen. Es zeigte sich, daß Wirkstoff-MC K 11-Präparationen eine Reduzierung der üblichen Griseofulvindosis (125 mg/Tablette) ermöglichen.

Angesichts des voluminösen Charakters von Pulvermischungen mit einem hohen Anteil an Sprühprodukt, die bislang auf Rotationsschnellläufern nur unter erheblichen Schwierigkeiten

rigkeiten zu Komprimaten mit guter "content uniformity" verpreßt werden konnten, mußte deren Tablettierfähigkeit geprüft werden. Als Modell diente ein Salicylsäure/MC K 11/Pluriol PE 6800®-Sprühprodukt, das nach einer speziellen Rezeptur auf einer mit Zwangsfülleinrichtungen ausgestatteten Hochleistungsmaschine gut verpreßbar war. Noch bei höchster Umdrehungsgeschwindigkeit des Matrizenzuges (100 UpM) resultierten unter den gegebenen Bedingungen s_{rel} -Werte von 0,9.

Die Optimierung der Bioverfügbarkeit von Griseofulvin - durch Einsatz von Sprühtrocknungsprodukten - konnte an Hand einer nur 62,5 mg Wirkstoff enthaltenden Tablettenformulierung nachgewiesen werden. Hierzu mußte eine geeignete Formulierung erarbeitet werden, die im Vergleich zu einem Handelspräparat mit 125 mg Griseofulvin/Tablette am Kaninchen getestet wurde. Nach Bestimmung der Fläche unter den Blutspiegelkurven (AUC) von 0 - 24 Stunden ergab sich ein Quotient von 1,28 zugunsten des Eigenpräparates.

Die bei den pharmakokinetischen Untersuchungen auftretenden Plasmaspiegelkurven wiesen ein von der BATEMAN-Funktion abweichendes Verhalten auf, das durch ergänzende Versuche bestätigt und diskutiert werden konnte.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BLANK, H., F.S. ROTH, Jr., W.W. BRUCE, et al.
Archiv Derm., 79, 259 (1959).
- 2) OXFORD, A.E., H. RAISTRICK und P. SIMONART,
Ann. Botany (London), 20, 461 (1939).
- 3) The Medical Journal of Australia, II, Oct. 20,
756 (1973).
- 4) GROVE et al.,
Chem. and Ind., 219 (1951).
GROVE et al.,
J. chem. Soc., 3949, 3977 (1952).
Referiert in: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen
Praxis, Band I.
- 5) Mac MILLAN,
J. chem. Soc., 1823 (1959).
Referiert in: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen
Praxis, Band I.
- 6) DAY, NABNEY, SCOTT,
Proc. chem. Soc., 284 (1960).
Referiert in: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen
Praxis, Band I.
- 7) BROSSI, BAUMANN, GERECKE, KOBURZ,
Helv. chim. Acta 18, 2071 (1960).
Referiert in: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen
Praxis, Band I.
- 8) REINER, R.,
Antibiotika und angewandte Chemotherapie, Studia Pharm.,
156 (1974).
- 9) HAGER,
Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Band I, 1038,
Springer-Verlag Berlin (1967).
- 10) BARNES, M.J., B. BOOTHROYD,
Biochem. J. 78, 41 (1961).

- 11) WALTER/HEILMEYER,
Antibiotika Fibel, 3. Auflage, Georg-Thieme-Verlag
Stuttgart, 473-480 (1969).
- 12) ATKINSON, R.M., C. BEDFORD, K.J. CHILD, E.G. TOMICH,
Nature 193, 588 (1962).
- 13) BRIAN, P.W., P.J. CURTIS, H.G. HEMMING,
Trans. Brit. Mycol. Soc. 29, 594 (1946).
Referiert in: WALTER/HEILMEYER, Antibiotika Fibel.
- 14) BRIAN, P.W.,
Trans. Brit. Mycol. Soc. 43, 1 (1960).
Referiert in: WALTER/HEILMEYER, Antibiotika Fibel.
- 15) PLEMPER, M.,
Ber. 4. Arb. Tgg. Dtsch. Mykol. Ges. Freiburg 1964,
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1967.
Referiert in: WALTER/HEILMEYER, Antibiotika Fibel.
- 16) SPEISER, P.,
Pharm. Ztg. 124, 787 (1979).
- 17) ATKINSON, R.M., C. BEDFORD, K.J. CHILD und E.G. TOMICH,
Antibiotic Chemotherapy 12, 232 (1962).
- 18) KRAML, M., J. DUBUC und R. GAUDRY,
Antibiotic Chemotherapy 12, 242 (1962).
- 19) DUNCAN, W.A.M., G. Mac DONALD und M.J. THORNTON,
J. Pharm. Pharmacol. 14, 217 (1962).
- 20) KRAML, M., J. DUBUC und D. DVORNIK,
Arch. Dermatol. 87, 89 (1963).
- 21) MAVEL, J.R., D.A. SCHLICHTING, C. DENTON, E.J. LEVY
und M.M. CAHN,
J. Invest. Dermatol. 42, 197 (1964).
- 22) KLEINE-NATROP, H.E., G. BARWALD und C. SEEBACHER,
Dtsch. Gesundheitswesen 20, 1375 (1965).
- 23) CROUNSE, R.G.,
Arch. Dermatol. 87, 86 (1963).
- 24) CROUNSE, R.G.,
J. Invest. Dermatol. 37, 529 (1961).

- 25) WIN LOUNG CHIOU und S. RIEGELMANN,
J. Pharm. Sci. 58, 1505-1510 (1969).
- 26) WIN LOUNG CHIOU und S. RIEGELMANN,
J. Pharm. Sci. 59, 937-942 (1970).
- 27) WIN LOUNG CHIOU und S. RIEGELMANN,
J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302, 1376-1380 (1971).
- 28) FRÜMMING, K.-H.,
Pharm. Ztg. 117, 772-779 (1972).
- 29) LIPPOLD, B.C., R. LOTSCHG und E. ULLMANN,
Acta Pharm. Technol. 24, (3), 213-220 (1978).
- 30) BADAWY, A.A., A.A. EL-SAYED und F.I. KHATTAB,
Pharm. Ind. 40, 392-396 (1978).
- 31) RUPPRECHT, H., M.-J. BIRSACK und G. KINDL,
Colloid & Polymer Sci. 252, 415 (1974).
- 32) FELL, J.T., R.T. CALVERT und P. RILEY-BENTHAM,
Referat am ersten internationalen Kongreß f. Pharmaz.
Technologie der APGI, 31. Mai - 2. Juni 1977, Paris.
Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 1035 (1977).
- 33) YAMAMOTO, K., M. NAKANO, T. ARITA und Y. NAKAI,
J. Pharmacokinetics Biopharmacy 2, 487 (1974).
Referiert in: HOTTENRAUCH, E., I. KEINER, Die
Pharmazie 31, Heft 7 (1976).
- 34) DOS 25 57 431,
Anmeldetag: 19.12.1973
Offenlegungstag: 24.6.1976.
- 35) BAYER, CH.,
Acta Pharm. Technol. 24, (2), 171-174 (1978).
- 36) PERCY, S.R.,
US-Pat. 125 406 (1872).
- 37) STAUF, R.,
US-Pat. 666 711 (1901).
- 38) KRAUSE, G.A.,
Dtsch. Reichs-Pat. 297 388 (1912).

- 39) NORNBERG, E.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 1103-1107 (1969).
- 40) Edit., Chem. Eng. 67, (6) 83 (1960).
- 41) PROKOFIEW, P. und O. SOLONANZ,
Farmatsiya 4, 22 (1941).
- 42) BULLOCK, K. und J.W. LIGHTBOWN,
Quart. J. Pharm. Pharmacol. 15, 228 (1942).
- 43) US-Pat. 3 293 132 (1966).
- 44) STALBAUM, R.H.,
Drug and Cosmetic Ind., Bd. 100, 47 (1967).
- 45) ALBOPURO, K.M.,
Farmac. Notisbl. Helsinki 67, 19 (1958).
- 46) RINKEL, R.,
APV-Informationsdienst 4, 177 (1969).
- 47) KORNBLUM, S. und J. HIRSCHHORN,
FIP-Kongreß, London 1963.
- 48) FOX, C.D., M.D. RICHMAN, G.E. REIER und R. SHANGRAW,
Drug and Cosmet. Ind., 92, No. 2, 161 (1963).
- 49) GUNSEL, W. und L. LACHMAN,
J. Pharm. Sci. 52, 178 (1963).
- 50) RAFF, A.M., M.J. ROBINSON und E.V. SVEDRES,
J. Pharm. Sci. 50, 76-79 (1961).
- 51) STEIGER-TRIPPI, K.,
Archiv der Pharmazie, 292/64, Heft 12 (1959).
- 52) KRÖLL, K.,
Trockner und Trocknungsverfahren, 2. Auflage,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, XXIII (1978).
- 53) RANZ, W.E. und Jr., W.R. MARSHALL,
Evaporation from Drops, Chem. Engng. Progr. 48, 173-
180 (1952).
Referiert in: KNEULE, F., Das Trocknen.

- 54) KNEULE, F.,
Das Trocknen, Verlag Sauerländer Aarau und Frankfurt
am Main, 3. überarbeitete Auflage, 393-394 (1975).
- 55) KRÖLL, K.,
Trockner und Trocknungsverfahren, 2. Auflage, Sprin-
ger-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 140-141 (1978).
- 56) KNEULE, F.,
Das Trocknen, Verlag Sauerländer Aarau und Frankfurt
am Main, 2. überarbeitete Auflage, 87-88 (1975).
- 57) RITSCHER, W.A.,
Pharm. Ind. 33, 612 (1971).
- 58) KNEULE, F.,
Das Trocknen, Verlag Sauerländer Aarau und Frankfurt
am Main, 3. überarbeitete Auflage, 377-413 (1975).
- 59) KRÖLL, K.,
Trockner und Trocknungsverfahren, 2. Auflage, Sprin-
ger-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 275-321 (1978).
- 60) NORNBERG, E.,
Habilitationsschrift, Marburg 1970.
- 61) NORNBERG, E.,
Acta Pharmaceutica Technologica - in Druck.
- 62) JUNGINGER, H.,
Habilitationsschrift, Braunschweig 1976.
- 63) JUNGINGER, H.,
Pharm. Ind. 39, 383-388 (1977).
- 64) JUNGINGER, H.,
Pharm. Ind. 39, 498-501 (1977).
- 65) DOS 25 49 740, A61 K9/20,
Anmeldetag: 6.11.1975
Offenlegungstag: 18.5.1977.
- 66) NORNBERG, E., A. BUHL-WIEDERHOLT und D. SCHENK,
Pharm. Ind. 38, 907-912 (1976).
- 67) MARTINDALE,
The Extra Pharmacopoeia, 635, 27. Auflage, London,
The pharmaceutical Press 1977.

- 68) LEVY, G.,
Am. J. Pharm. 135, 78 (1963).
- 69) Patentschrift 1 184 900
Anmeldetag: 19.4.1961
Auslegetag: 7.1.1965
Ausgabetag: 2. Sept. 1965.
- 70) NÜRNBERG, E. und E. GRAF,
Pharm. unserer Zeit 3, 1 (1974).
- 71) Polydiole HOLS, Chemische Werke Hüls, Marl, 3. Auflage, Mai 1977.
- 72) NÜRNBERG, E. und A. WERTHMANN,
Pharm. Ind. 40, 1061 (1978).
- 73) NÜRNBERG, E. und B. DÜLLE,
Vortrag anlässlich der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Hamburg, 1979.
- 74) TREIBER, E. und E. SCHAUENSTEIN,
Z. Naturforsch. 4b, 252 (1949).
- 75) NÜRNBERG, E.,
Pharm. Ind. 38, 74-82 (1976).
- 76) NÜRNBERG, E.,
Progr. Colloid Polymer Sci. 59, 55-69 (1976).
- 77) LIST, P.H.,
Arzneiformenlehre, Wiss. Verl. Ges. mbH. Stuttgart (1976).
- 78) MICHAELIS, A.F.,
"A New Drug Delivery System for Griseofulvin", presented to the Symposium on Recent Advances in Dermatopharmacology, Mai 16, 1975.
- 79) KOHL, P.,
Dissertation, Erlangen 1979.
- 80) LIPPOLD, B.C., R. LÖTSCHG,
Pharm. Ind. 40, 5, 541 (1978).

- 81) AUTERHOFF, H.,
Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Wiss. Verl.
Ges. mbH. Stuttgart, 8. Auflage, 1976.
- 82) US-Patent 3 008 976,
14. Nov. 1961
- 83) ZIERER, J.,
Grundzüge der Strömungslehre, Wissenschaft und Technik, G. Braun, Karlsruhe 1979.
- 84) BÖSNJAKOVIĆ, F., et al.,
Maschinenbau Grundlagen, Band 2, Rohwolt Taschenbuch
Verlag GmbH, Reinbek bei Hamburg, Oktober 1971.
- 85) KRISCHNER, H.,
Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse, UNI-TEXT,
Vieweg und Sohn, Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig
1974, S. 98.
- 86) GOLDBERG, A.H., M. GIBALDI und J.L. KANIG,
J. Pharm. Sci. 54, 1145 (1965).
- 87) SEKIGUCHI, K., K. ITO, E. OWADA und K. KENO,
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 12, 1192 (1964).
- 88) MAYERSON, M. und M. GIBALDI,
J. Pharm. Sci. 55, 1324 (1966).
- 89) BATES, T.R., H.-L. FUNG, H. LEE und A.V. TEMBO,
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 11, 233 (1975).
Referiert in: FRÜMMING, K.-H., Dtsch. Apoth. Ztg.
119, 1625 (1979).
- 90) LIPPOLD, B.C.,
Einführung in die Biopharmazie, Dtsch. Apothekerverlag
Stuttgart, 1974.
- 91) WAGNER, J.G.,
J. Pharm. Sci. 50, 359 (1961).
- 92) LIPPOLD, B.C.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 1524 (1977).
- 93) NOYES, A.R. und R.R. WHITNEY,
Z. physikal. Chem. 23, 689 (1897).

- 94) NOYES, A.R. und R.R. WHITNEY,
J. Amer. Chem. Soc. 19, 930 (1897).
- 95) RITSCHER, W.A.,
Angewandte Biopharmazie, Wiss. Verlagsgesellschaft
mbH, Stuttgart, 1973.
- 96) GERST, F.,
Dissertation, Erlangen 1979.
- 97) MILOSOVICH, G.J.,
J. Pharm. Sci. 53, 484 (1964).
- 98) MULLINS, J.D. und T.J. MACEK,
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 49, 245 (1960).
- 99) SHAH, V.P., S. RIEGELMAN und W.L. EPSTEIN,
J. Pharm. Sci. 61, 635 (1972).
- 100) CARRIGAN, P.J. und T.R. BATES,
J. Pharm. Sci. 62, 1476-1479 (1973).
- 101) TADAO MAEDA, HIROSHI TAKENAKA, YOSHIYA JAMAHIRA und
TAKESHI NOGUCHI,
J. Pharm. Sci., Vol. 66, No. 1, 69-73 (1977).
- 102) GRIN, E.J. und M. DENIC,
Acta Med. Jugoslav. 19, 53 (1965).
- 103) NORNBERG, E. und M. KRIEGER,
APT 25 (1), 49-63 (1979).
- 104) Mündliche Mitteilung der Dermatologischen Univer-
sitätsklinik Erlangen.
- 105) NORNBERG, E.,
Pharm. Ind. 34, 193-206 (1972).
- 106) HOTTENRAUCH, R. und J. KEINER,
Pharmazie 28, 137 (1973).
- 107) BRONNSACK, A.H.,
Pharm. Ind. 38, 1181-1185 (1976).
- 108) NORNBERG, E.,
Pharm. Ztg. 124, 285 (1979).
- 109) NORNBERG, E. und F. GERST,
Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 1875-1879 (1976).

- 110) BLEIMÖLLER, G.,
Dissertation, Erlangen 1980.
- 111) MANUDHANE, K.S., C.E. HYNIMAN und R.F. SHANGRAW,
Pharm. Acta Helv. Vol. 43, 257-263 (1968).
- 112) BOLHUIS, G.K. und C.F. LERK,
Pharmaceutisch Weekblad 108, 469-481 (1973).
- 113) SUCKER, H., P. FUCHS und P. SPEISER,
Pharmazeutische Technologie, Georg-Thieme-Verlag
Stuttgart, 1978.
- 114) MIELCK, J.P.,
APT 21 (1), 46-48 (1975).
- 115) GLADTKE, E. und H.M. v. HATINGBERG,
Pharmakokinetik, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-
New-York, 137-138 (1977).
- 116) BEDFORD, C. et al.,
A.M.A. Arch. Dermatol. 81, 187, 735 (1960).
- 117) Mc. NULL, E.G.,
Antibiotic. Ann. 7, 674 (1959-1960).
- 118) KRAML, M., J. DUBUC und R. GAUDRY,
Antibiot. Chemotherapy 12, 239 (1962).
- 119) FISCHER, L.J. und S. RIEGELMAN,
J. Pharm. Sci. 54, 1571-1575 (1965).
- 120) FELL, J.T., R.T. CALVERT und P. RILEY-BENTHAM,
J. Pharm. Sci. 30, 479-482 (1978).
- 121) BATES, R. und J.A. SEQUEIRA,
J. Pharm. Sci. 64, 793-797 (1975).
- 122) JAMALI, F. und J.E. AXELSON,
J. Pharm. Sci. 67, 466-470 (1978).
- 123) HARRIS, P.A. und S. RIEGELMAN,
J. Pharm. Sci. 58, 93-96 (1969).
- 124) SYMCHOWICZ, S., M.S. STAUB und K.K. WONG,
Biochemical Pharmacology 16, 2405-2411 (1967).

- 125) WELLHÖNER, H.-H.,
Pharmakologie und Toxikologie, Springer-Verlag Berlin-
Heidelberg-New York, 1976.

LEBENS LAUF

- 12.06.1947 Geboren in Schönsee als zweites Kind von Mathäus Krieger, Oberverwalter a.D. und dessen Ehefrau Ottilie Krieger, geb. Mann-ner.
- Sept. 1953 - Besuch der Volksschule in Parsberg.
Juli 1958
- Sept. 1958 - Besuch des Neusprachlichen Gymnasiums der Englischen Fräulein in Regensburg.
Juli 1968
- 23.07.1968 Reifeprüfung
- Okt. 1968 - Apothekerpraktikantin in der St. Emmeran-Hofapotheke in Regensburg.
Sept. 1970
- 15.09.1970 Pharmazeutische Vorprüfung in Regensburg.
- SS 1971 - Studium der Pharmazie in Erlangen.
SS 1976
- 23.09.1975 Erster Prüfungsabschnitt nach der Approbationsordnung für Apotheker.
- 12.11.1976 Zweiter Prüfungsabschnitt nach der Approbationsordnung für Apotheker.
- 28.12.1976 Approbation als Apotheker.
- ab
01.01.1977 Doktorandin und wissenschaftliche Hilfskraft bei Professor Dr. E. Nürnberg am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie.
- ab
01.07.1977 Verwalterin der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten.

